

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1979 - N° 287

**LES TUMEURS HEPATIQUES BENIGNES
DE LA FEMME
SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX**

**A propos de 3 cas personnels
explorés par artériographie.**

REVUE DE LA LITTERATURE

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 5 Juillet 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yves ROULLAUD

né le 17 Mai 1951

à LYON 6°

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1979 - N° 287

LES TUMEURS HEPATOLIENNES BENIGNES
DE LA FEMME

SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX

A propos de 3 cas personnels
explorés par artériographie.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THESE

2015 110

À l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yves ROULLAUD

né le 17 Mai 1951

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1979 - N° 287

**LES TUMEURS HEPATIQUES BENIGNES
DE LA FEMME
SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX**

**A propos de 3 cas personnels
explorés par artériographie.**

REVUE DE LA LITTERATURE

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 5 Juillet 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yves ROULLAUD

né le 17 Mai 1951

à LYON 6°

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. ALEXIS-CARRREL

Année 1978 - 1979

LES TUMEURS HEPATOLIENNES BENIGNES
DE LA FEMME
SOUS CONTRAINTES ORALES

A propos de 3 cas personnels
expliqués par arthéropathie.

REVUE DE LA LITTÉRATURE



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 5 juillet 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yves ROULLAUD

né le 17 mai 1951

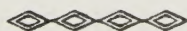
à LYON 6.

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. E. OUDIN
Troisième Vice Président	Melle. A. ECHALLON
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Professeur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur P. PICARD
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur A. VILLE
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT DE LA
FACULTE ALEXIS CARREL

1er CYCLE :

Anatomie : M. le Professeur BOUCHET Alain
Biologie : M. le Professeur GIROD Christian
Chimie-Biochimie : M. le Docteur NOFRE, Maître de Conférences Agrégé
Histologie-Embryologie-Cytogénétique : M. le Professeur GIROD Christian
Mathématiques-Statistiques : M. le Professeur SITE Jean
Physiologie : M. le Docteur PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé
M. le Docteur SCHMITT Michel, Maître de Conférences Agrégé
Physique-Biochimie : M. le Professeur BERGER Michel
Psychologie Médicale : M. le Professeur GUYOTAT Jean
Sciences Sociales et Economie Médicale : M. le Professeur ROCHE Louis

2ème CYCLE :

Anatomie Pathologique : M. le Professeur TOMMASI Michel
M. le Docteur LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé
Bactériologie : M. le Professeur FLEURETTE Jean
Cardiologie : M. le Professeur GONIN André
M. le Professeur DELAHAYE Jean-Pierre
Chirurgie cardiaque :
Chirurgie digestive : M. le Professeur MAILLET Paul
Chirurgie infantile : M. le Docteur DAUDET, Maître de Conférences Agrégé
Chirurgie osseuse-Orthopédique : M. le Professeur de MOURGUES Georges
M. le Docteur COMTET Jean-Jacques, Maître de Conférences Agrégé.
Dermatologie : M. le Docteur PERROT Henri, Maître de Conférences Agrégé
Endocrinologie : M. le Docteur BERTHEZENE François, Maître de Conférences Agrégé
Gastro-Entérologie : M. le Docteur DESCOS Louis, Maître de Conférences Agrégé
Génétique Générale : M. le Professeur HERMIER Michel
Gynécologie : M. le Professeur ROCHET Yves
M. le Docteur BREMOND Alain, Maître de Conférences Agrégé
Hygiène : M. le Docteur MONIER Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé
Maladies infectieuses : M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val de Grâce
Maladies du Sang : M. le Professeur REVOL Louis
Médecine expérimentale : M. le Professeur MORNEX René
Médecine Légale : M. le Professeur ROCHE Louis
Médecine du Travail : M. le Professeur BOURRET Jacques
Néphrologie : M. le Professeur FRANCOIS Bernard
Neuro-Chirurgie : M. le Docteur FISCHER Georges, Maître de Conférences Agrégé
M. le Docteur DERUTY Robert, Maître de Conférences Agrégé.

Neurologie : M. le Professeur DEVIC Michel
M. le Docteur TROUILLAS Paul, Maître de Conférences Agrégé

Obstétrique : M. le Professeur GARMIER René

Ophthalmologie : M. le Professeur PAUPERT-RAVAULT Maurice

Oto-Rhino-Laryngologie : M. le Professeur MARTIN Henri

Parasitologie : M. le Docteur BATTESTI M. Rose, Chef de Travaux

Pédiatrie : M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie : M. le Docteur EVREUX Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé

Pneumo-Phtisiologie : M. le Professeur TOURAINE Roger
M. le Docteur BERNARD Jean-Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Psychologie : M. le Professeur GUYOTAT Jean
M. le Docteur MARIE-CARDINE Michel, Maître de Conférences Agrégé

Radiologie : M. le Docteur BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé
M. le Docteur CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie : M. le Professeur MEUNIER Pierre

Séméiologie Chirurgicale : M. le Docteur VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie Médicale : M. le Professeur VIALA Jean-Jacques

Stomatologie : M. le Professeur DUMAS Pierre

Thérapeutique, Rééducation et Réadaptation Fonctionnelle : M. le Docteur EYSSETTE Michel,
Maître de Conférences Agrégé.

Traumatologie, chirurgie générale : M. le Docteur SPAY, Maître de Conférences Agrégé
M. le Docteur TISSOT, Maître de Conférences Agrégé.

Urgence-Réanimation : M. le Professeur DELEUZE Raymond
Mme le Docteur ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé

Urologie : M. le Docteur PERRIN Paul.

* * *

EXAMINATEURS DE LA THESE :

PRESIDENT : Madame le Professeur A. PINET

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur Agrégé M. CROISILLE

Monsieur le Professeur Agrégé J. VIGNAL

Monsieur le Professeur Agrégé F. LESBROS

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE, LE DOCTEUR ANDRE ROULLAUD

A MES PARENTS, en gage d'affection et de reconnaissance

A ODILE ET A NOTRE PETITE GERALDINE

A ROSELYNE ET A MARIELLE

A MON PARRAIN, LE DOCTEUR SERGE ROULLAUD

A TOUS LES MIENS

A PIERRE-OLIVIER

A MES AMIS ET A MES CAMARADES D'INTERNAT

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Madame le Professeur A. PINET

Notre semestre dans son service fut parmi les meilleurs.

Son dynamisme, la clareté de ses idées et la rigueur de son raisonnement nous ont impressionnés.

Nous la remercions de nous avoir confié ce travail et de nous avoir guidé dans sa réalisation.

Nous l'assurons de notre attachement et de notre respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé M. CROISILLE

Il a guidé les premiers pas de notre carrière radiologique et nous a appris les rudiments de notre art.

Nous le remercions de l'enseignement qu'il nous a prodigué et de l'accueil bienveillant qu'il nous réserve.

Qu'il soit assuré de notre entier dévouement.

Monsieur le Professeur Agrégé J. VIGNAL

L'intérêt qu'il porte à ce travail en tant que chirurgien digestif nous honore.

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de siéger dans notre jury et nous lui exprimons nos respectueux sentiments.

Monsieur le Professeur Agrégé F. LESBROS

C'est avec plaisir que nous lui avons demandé de juger ce travail.

Ses conseils nous furent précieux.

Nous le remercions et lui exprimons notre respectueuse estime.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTERNAT

Monsieur le Docteur E.P. NAUDIN

Monsieur le Professeur Agrégé M. CROISILLE

Monsieur le Professeur Agrégé J. DUQUESNEL

Monsieur le Professeur Agrégé P. BUFFARD

Madame le Professeur A. PINET

Monsieur le Docteur J.M. POUILLAUDE

Monsieur le Docteur P. BRET

Monsieur le Docteur A. ANJOU

Monsieur le Professeur Agrégé L. CHOLLAT

Monsieur le Professeur Agrégé M. BÔCHU

Nous remercions tous ceux grace à qui la réalisation de ce travail
a été possible, et en particulier

Madame le Docteur M. COURTIEU

Monsieur le Docteur J.P. GRANDJEAN

Monsieur le Docteur J. BEURLET

Monsieur PELLIER des Laboratoires GUERBET

PLAN

- INTRODUCTION.
- HISTORIQUE.
- ANATOMIE PATHOLOGIQUE.
 - . Rappel sommaire de l'histologie normale du foie.
 - . Anatomie pathologique.
- ETIO-PATHOGENIE.
 - . Données étiologiques.
 - . Les contraceptifs oraux.
 - . Rôle des contraceptifs oraux.
 - . Pathogénie des tumeurs bénignes du foie sous pilule.
- OBSERVATIONS PERSONNELLES.
- REVUE DE LA LITTERATURE.
- ANALYSE DES OBSERVATIONS.
 - . Etiologie.
 - . Anatomie pathologique.
 - . Clinique.
 - . Explorations paracliniques (hormis l'artériographie)
 - . Artériographie.
 - . Synthèse des explorations paracliniques.
 - . Evolution.
 - . Traitement.
- CONCLUSIONS.
- BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Les tumeurs hépatiques bénignes sous contraceptifs oraux suscitent un certain intérêt dans la littérature médicale depuis quelques années.

A propos de 3 cas artériographiés dans le service du Professeur A. PINET, nous nous sommes penchés sur les publications traitant de ce sujet.

Nous nous proposons, dans ce travail, d'étudier cette pathologie, en précisant ses caractères nosologiques et anatomo-pathologiques, en analysant ses particularités étiologiques et physiopathologiques et en décrivant les éléments essentiels du diagnostic clinique et paraclinique; sur ce dernier point, nous nous attacherons tout particulièrement à préciser la séméiologie artériographique, à définir la place de l'angiographie abdominale dans l'approche du diagnostic et les orientations thérapeutiques qui en découlent.

CHAPITRE I : HISTORIQUE

Les tumeurs bénignes du foie sont des lésions rares mais anciennement connues puisque dès 1884, SIMMONS (180) décrivant un nodule hyperplasique solitaire du foie découvert à l'autopsie d'une femme, évoque dans sa discussion l'origine congénitale ou réactionnelle de la lésion. Les cas rapportés par la suite sont particulièrement peu nombreux puisque EDMONSON passant en revue 36 ans d'autopsie au Los Angeles Country Hospital de 1918 à 1954 ne trouve que 2 cas d'adénome hépatique. MAYS (128) sur 2176 autopsies entre 1949 et 1958 ne note qu'un adénome hépatique.

SORENSEN (181) quant à lui, totalise 250 cas de tumeurs bénignes du foie dans la littérature de 1923 à 1974.

En 1967, PALUBINSKAS (158) publie la première description angiographique d'un adénome hépatique.

En 1973 JANET BAUM (17) publie 7 cas de tumeurs bénignes hépatiques chez des femmes et évoque pour la première fois le rôle étiologique possible des oestroprogestatifs utilisés comme contraceptifs oraux . Depuis, de nombreuses observations sont rapportées chaque année, témoignant d'une fréquence nettement accrue de ces lésions, puisque M. COURTIEU (50) fait état d'une série de 225 cas dans une revue de la littérature de 1973 à Mars 1978 chez des femmes sous contraceptifs oraux.

CHAPITRE II : ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I : RAPPEL SOMMAIRE DE L'HISTOLOGIE NORMALE DU FOIE.

L'unité structurale élémentaire du parenchyme hépatique est la travée hépatique; elle est formée d'hépatocytes, cellules polygonales empilées en lames unicellulaires, irrégulièrement anastomosées entre elles.

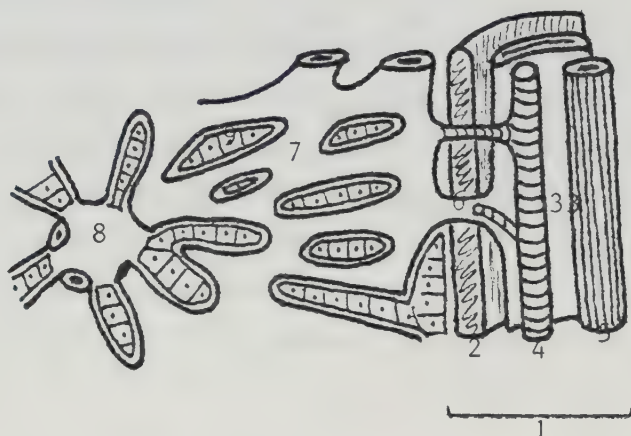
Chaque lame hépatocytaire est en contact sur chacune de ses faces avec les sinusoides dont elle est séparée par les cellules mésenchymateuses de KÜPFER. Dans l'épaisseur de la lame, les hépatocytes sont tassés, ménageant entre eux un réseau de canalicules dans lesquels se draine la sécrétion biliaire; chaque hépatocyte a donc un pôle vasculaire, en contact avec les sinusoides, et un pôle biliaire.

Dans la masse parenchymateuse des travées hépatiques s'épanouissent deux systèmes de ramification : les espaces portes et l'arborisation sus-hépatique. Les branches terminales de ces deux réseaux se répartissent à des distances de 0,5 à 1 mm dans des plans perpendiculaires l'un par rapport à l'autre. Autour de ces éléments se réalise une unité structurale : le lobule hépatique.

Les espaces portes sont situés en périphérie du lobule hépatique et sont formés de travées conjonctives contenant l'arborisation de la veine porte, de l'artère hépatique, des canaux biliaires et des vaisseaux lymphatiques. Le flux veineux portal parvient aux veines conductrices des espaces portes qui se continuent en veines distributrices, se ramifiant et débouchant dans les sinusoides.

Quant à l'artère hépatique, elle se ramifie dans les espaces portes et se termine dans les veines portes distributrices. Aucune ramification artérielle ne pénètre dans le lobule hépatique ni ne gagne directement les sinusoides. Dans les sinusoides se trouvent mêlés sang artériel et sang veineux portal.

30% du débit sanguin hépatique est assuré par l'artère hépatique, 60% par la veine porte, les 10% restants dépendant d'autres vaisseaux. La pression sanguine normale dans l'artère hépatique est de l'ordre de 12 mm Hg et de 9 mm Hg dans le réseau veineux portal. Au delà des sinusoides, les veines centro-lobulaires mènent au réseau des veines sus-hépatiques.



- 1: Espace porte
- 2: Conjonctif porte
- 3: Veine porte conductrice
- 4: Artère hépatique
- 5: Canal biliaire
- 6: Veine porte distributrice
- 7: Sinusoïde
- 8: Veine centro-lobulaire
- 9: Lane hépatique

Représentation schématique de la vascularisation hépatique

(d'après CAROLI)

II : ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

En préambule au chapitre traitant de l'anatomie pathologique de ces lésions, nous évoquerons les difficultés nosologiques soulevées par ces tumeurs; on est en effet frappé, en lisant les observations rapportées dans la littérature, par la diversité de la terminologie employée par les divers auteurs : hépatome bénin, adénome, hyperplasie focale nodulaire, hamartome, cirrhose focale, semblent désigner presque indifféremment des lésions semblables.

En fait, il n'en est rien, mais les différences de structure histologique entre ces tumeurs bénignes sont si minimes que leur appellation peut varier d'un anatomo-pathologiste à l'autre selon ses habitudes, et que GALLOWAY (71) englobe le tout sous la dénomination de : " minimal deviation hepatoma ".

C'est sans doute une attitude excessive et s'il faut rejeter le terme d'hépatome bénin comme antinomique, il est nécessaire, avec la majorité des auteurs, de distinguer parmi ces tumeurs deux entités, représentées par l'adénome hépatocytaire et l'hyperplasie focale nodulaire.

L'hamartome doit être considéré à part, car il s'agit, au sens strict, d'une tumeur d'origine dysgénétique que l'on rencontre chez l'enfant. Cependant un certain nombre de tumeurs bénignes de la femme sous contraceptifs oraux sont répertoriés sous ce vocable. Il s'agit des séquelles de la période d'incertitude nosologique qui a pris fin avec les travaux récents d'EDMONDSON (57) et la plupart de ces lésions correspondent, en fait, à des hyperplasies focales nodulaires.

A : L'ADENOME HEPATOCYTAIRE.

1. Aspect macroscopique :

Il s'agit d'une tumeur le plus souvent unique, parfois multiple, (un quart des cas).

Cette tumeur est enchassée dans le parenchyme hépatique dont elle est clivable. Parfois elle est pédiculée.

Ses contours sont le plus souvent irréguliers et bosselés. Ses dimensions sont variables (de 1 à 2 cm dans les cas de découverte fortuite, jusqu'à 30 cm et elle peut peser jusqu'à 3 Kg (EDMONDSON)).

Un de ses caractères essentiels est l'existence d'une capsule périphérique la séparant du parenchyme sain.

A la coupe l'adénome est de teinte jaune chamois, tranchant nettement sur le parenchyme hépatique de voisinage; il est divisé en lobules de taille variable par des cloisons fibreuses et il est fréquent d'observer au centre de la tumeur une zone hémorragique plus ou moins importante.

2. Etude histologique:

L'adénome est formé de travées d'hépatocytes normaux ou subnormaux, d'assez grande taille, stéatosiques et dont le cytoplasme est parfois clarifié avec une charge excessive en glycogène; il n'y a pas d'atypie suspecte et les mitoses sont rares.

La perte de l'architecture lobulaire habituelle du tissu hépatique est la règle et les hépatocytes se groupent en amas séparés par de fines cloisons conjonctives.

Il n'y a pas d'espace porte et de veine centro-lobulaire; les canalicules biliaires sont absents mais parfois trouvés en périphérie, fréquemment malformés.

L'examen histologique retrouve en périphérie une capsule fibreuse, au moins partielle, séparant l'adénome du parenchyme voisin qui est sain;

Les adénomes rencontrés chez des femmes sous contraceptifs oraux sont remarquable par la constance des lésions vasculaires qu'ils présentent: trajets artériels ou veineux dilatés avec parois épaissies, hyperplasie de l'intima et de la média, aspect de thrombose et de reperméabilisation des branches de la veine porte, hématomes intra et péri-tumoraux.

Souvent l'intensité de ces lésions fait parler de péliose hépatique à tous les degrés: congestion et nécrose des capillaires sinusoides entourant des travées cellulaires amincies et donnant un aspect angiomateux au parenchyme avec des vaisseaux dilatés à lumière vide; nous reviendrons sur ce point..

L'étude en microscopie électronique des hépatocytes montre des lésions peu spécifiques, semblables à celles que l'on observe chez des femmes sous contraceptifs, indemnes de tumeur (55): hypertrophie du reticulum endoplasmique et présence de mitochondries géantes à structure lamellaire.

B : L'HYPERPLASIE FOCALE NODULAIRE

1. Aspect macroscopique:

L'hyperplasie focale nodulaire se présente sous la forme de formations grossièrement arrondies et multinodulaires, le plus souvent uniques mais parfois multiples, mesurant de 1,5 à 17 cm de diamètre. Cette tumeur est toujours bien limitée, tranchant avec le parenchyme hépatique voisin, qu'elle refoule, par sa couleur gris-jaunâtre, mais elle n'est pas encapsulée. Elle est plus souvent superficielle, proche de la capsule de Glisson qu'enchassée profondément dans le parenchyme. Elle est de consistance molle, spongieuse et fréquemment parcourue par des veines dilatées. A la coupe, elle a un aspect caractéristique et se présente avec un centre déprimé, fibreux, occupé par une cicatrice stellaire émettant vers la périphérie d'épais septa conjonctifs qui divisent la masse en pseudo-lobules nodulaires.

2. Etude histologique:

L'hyperplasie focale nodulaire est formée d'hépatocytes qui ne sont pas fondamentalement différents de ceux de l'adénome. De même que dans l'adénome, il y a perte de l'architecture lobulaire normale (absence de veines centro-lobulaires et d'espaces portes), mais l'hyperplasie focale nodulaire se distingue par l'abondance de la fibrose et la présence de néo-canalicules biliaires dans les travées fibreuses qui sont par ailleurs fréquemment infiltrées de lymphocytes. Les éléments vasculaires artériels et veineux sont donc présents mais sans organisation structurée des hépatocytes et la prolifération des néo-canalicules biliaires se fait parmi les hépatocytes et non dans les espaces portes. Les lésions vasculaires évoquées à propos de l'adénome sont également présentes, quoique moins intenses. Contrairement à l'adénome, où ces cellules ne sont que clairsemées, l'hyperplasie focale nodulaire possède des cellules de KUPFER et ceci n'est pas sans importance dans la formation des images scintigraphiques. La cicatrice fibreuse centrale, l'absence de capsule et l'existence de néo-canalicules biliaires sont en fait les éléments essentiels de distinction entre adénome et hyperplasie focale nodulaire.

C : LES LÉSIONS VASCULAIRES

Nous leur consacrons un chapitre car elles accompagnent de façon constante les tumeurs bénignes sous contraceptifs oraux, quel que soit leur type, et sont parfois, en l'absence de toute prolifération tumorale, la seule expression de la toxicité hépatique des oestroprogestatifs.

1. Au niveau des tumeurs :

Il est de règle de rencontrer des anomalies des vaisseaux des travées fibreuses, présents en trop grand nombre, volumineux et réalisant de pseudo-espaces portes sans canaux biliaires; les anomalies consistent en une hyperplasie de l'intima et de la média, associée à une fragmentation du tissu élastique artériel; parfois il existe une oblitération complète de la lumière ou, à l'inverse, des dilatations veineuses.

La conséquence est la fréquence des zones nécrotiques et hémorragiques et des plages d'infarctissement. Il est probable que dans certains cas une communication anormale existe entre système artériel et système porte. En périphérie des tumeurs, cheminent des vaisseaux tortueux et dilatés et on rencontre fréquemment des lésions de péliose.

L'ensemble de ces anomalies est caractéristique sur le plan anatomo-pathologique, et confère par ailleurs aux tumeurs bénignes survenant sous contraception orale des particularités cliniques et évolutives liées aux dangers de rupture et de saignement.

2. La péliose :

Il s'agit d'une dilatation généralisée des capillaires sinusoides en l'absence de thrombose des veines sus-hépatiques.

Au contraire du syndrome de BUDD-CHIARI également rencontré d'ailleurs sous contraceptifs oraux (3, 39, 56, 78, 92), il s'agit ici d'une lésion vasculaire primitive. Souvent découverte d'autopsie, elle était habituellement le fait de maladies cachectisantes (tuberculose, insuffisance rénale, cancers généralisés), ou de traitement par des androgènes anabolisants (111). Cependant des formes mineures de péliose ont été rencontrées dans le foie de femmes sous oestroprogestatifs (206), les comptes rendus anatomo-pathologiques décrivent fréquemment des lésions " pseudo-pélotiques " en périphérie des adénomes ou des nodules d'hyperplasie

focale et enfin il existe des observations (162,166) où une péliose hépatique généralisée, responsable d'hépatomégalie douloureuse, était la seule lésion en cause, en l'absence de toute tumeur, et a disparu à l'arrêt de la contraception orale.

Macroscopiquement, la péliose dans sa forme sévère, confère au foie une teinte vineuse, marbrée de taches couleur de sang.

Histologiquement, tous les intermédiaires existent entre la simple congestion des capillaires sinusoides sans altération du revêtement endothélial et les formes avancées avec dilatation pseudo-angiomateuses, disparition des cellules de KÜPFER et créations de lacs sanguins pseudo-kystiques directement bordés par des travées hépatocytaires atrophiques. Ces lésions sont-elles le fait d'une vascularisation par des artérioles à haute pression, d'une altération de la paroi veineuse ou d'une nécrose hépatocytaire primitive ? toujours est-il que dans les cas qui nous intéressent il s'agit d'atteintes dans l'ensemble modérées (dilatation des sinusoides avec compression des travées dans les zones péri-portales) mais fréquentes.

Bien que la péliose soit le plus souvent une pathologie d'accompagnement des tumeurs hépatiques bénignes sous oestroprogestatifs, elle a été par ailleurs décrite isolément dans diverses autres hépatopathies toxiques (Arsenic, Thorotrast, Chlorure de Polyvinyle), (179).

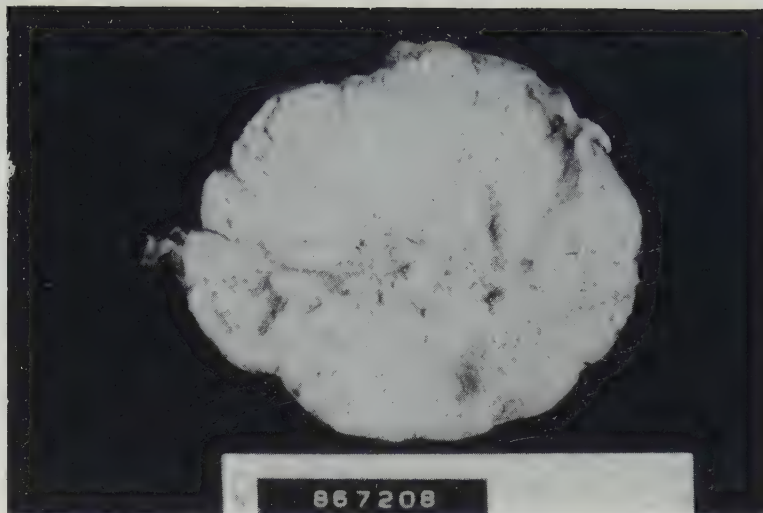


Photo N° 1 :

Madame Q... - Hyperplasie focale nodulaire : Aspect macroscopique -
Coupe de la tumeur.



Photo N° 2 :

Madame L... - Adénome hémorragique -
Coupe de la pièce opératoire.

CHAPITRE III: ETIO-PATHOGENIE

I. DONNEES ETIOLOGIQUES :

Telles que nous les avons décrites, et à travers l'étude de 225 cas mondiaux (34 bis), les tumeurs hépatiques bénignes sous stéroïdes anovulatoires se répartissent de la façon suivante :

Adénomes : 56%

Hyperplasie focale nodulaire : 39%

Hamartomes : 5%

La répartition par âge montre un net pic de fréquence des adénomes entre 25 et 35 ans (75% des adénomes), alors que l'hyperplasie focale nodulaire est plus étalée entre 20 et 40 ans.

La durée d'utilisation des contraceptifs oraux est un facteur de risque important; en effet, au moment de la découverte de la tumeur, les contraceptifs étaient utilisés dans 55% des cas depuis plus de 5 ans, dans 36% des cas depuis 1 à 5 ans et dans 9% des cas depuis moins d'1 an.

II. LES CONTRACEPTIFS ORAUX :

Leur utilisation a commencé à s'étendre à partir des années 60, et en 1973, J. BAUM (17) évoquait leur possible rôle étiologique dans les adénomes hépatiques.

Ces contraceptifs sont toujours des oestro-progestatifs de synthèse, associant un oestrogène, qui est le MESTRANOL ou l'ETHINYL-OESTRADIOL, et un progestatif.

Celui-ci peut-être un dérivé de la 19 - NORTESTOSTERONE (NOGESTREL) ou un dérivé de la PROGESTERONE (MEGESTREL).

Il existe donc de nombreuses combinaisons possibles selon les différents laboratoires ; de plus la composition de ces drogues a varié dans le temps puisque la dose d'oestrogène contenue dans les pilules classiques est trois fois plus forte que dans les pilules modernes mini-dosées. Il est donc difficile d'incriminer tel ou tel composant d'autant que les précisions sur la composition exacte de la pilule utilisée manquent souvent dans les observations.

Il semble cependant que le MESTRANOL soit plus souvent en cause que l'ETHINYL-OESTRADIOL.

Le problème se complique encore car il n'est pas certain que les stéroïdes anovulatoires agissent sous leur forme d'ingestion; et on sait qu'androgènes, oestrogènes et progestatifs ont des métabolites communs; en particulier les progestatifs peuvent se transformer en oestrogènes. Le métabolisme de ces stéroïdes est essentiellement hépatique, consistant en une suite de réactions d'hydroxylation, d'oxydation, de réduction ou de conjugaison. Les métabolites sont ensuite excrétés dans la bile. Les enzymes nécessaires se trouvent dans le réticulum endoplasmique lisse qui est hypertrophié lors de la prise de contraceptifs oraux.

III. ROLE DES CONTRACEPTIFS ORAUX :

A. Arguments statistiques :

Nous nous rapporterons largement aux travaux de VANA (196) et au mémoire de M. COURTIEU (50).

On ne peut manquer d'être intrigué par le fait qu'il y a eu au moins autant de cas publiés depuis 1973 que dans les 50 années précédentes ; et que cette date correspond à la période d'expansion de la contraception orale, compte tenu du délai d'action de quelques années nécessaire aux oestro-progestatifs pour exercer leurs effets, comme nous le verrons par la suite.

Etudiant plus précisément la répartition des tumeurs hépatiques dans la population, VANA en 1977, à propos de 543 tumeurs primitives du foie, retrouve chez l'homme 91,5% de tumeurs malignes et 8,5% de tumeurs bénignes, chez la femme 44% de tumeurs malignes et 56% de tumeurs bénignes.

Etudiant ensuite la distribution par âge chez la femme, il met en évidence un pic pour les tumeurs bénignes entre 25 et 30 ans, alors que la fréquence des tumeurs malignes croît avec l'âge et est maximale après 45 ans.

S'attachant aux seules utilisatrices de contraceptifs oraux, il retrouve 138 tumeurs bénignes avec un pic entre 25 et 30 ans, alors que les non utilisatrices (39 cas) voient leur fréquence augmenter progressivement avec l'âge, parallèlement à la courbe des tumeurs malignes.

Enfin le pic de fréquence dans la tranche d'âge utilisant le plus la contraception orale semble dû essentiellement aux adénomes (71 cas), la courbe des hyperplasies focales nodulaires (43 cas) atteignant son niveau le plus haut également entre 25 et 35 ans, puis se maintenant en palier. L'ensemble de ces constatations suggère une relation de cause à effet entre les oestro-progestatifs de synthèse et les tumeurs hépatiques bénignes. Cependant la contraception orale n'est pas la seule nouveauté dans l'environnement et la thérapeutique depuis 15 ans; d'autre part, il semble exister également une certaine augmentation de fréquence chez les non-utilisatrices. Aussi, ne nous contenterons nous pas de ces éléments statistiques.

B . Hormonodépendance des tumeurs hépatiques bénignes sous pilule

Un certain nombre de rapports suggèrent que le développement des tumeurs hépatiques bénignes peut-être sous la dépendance des stéroïdes anovulatoires (6, 19, 21, 58, 69, 100, 101, 165); en effet, des tumeurs enlevées chirurgicalement ont récidivé sous une contraception persistante ; inversement, des tumeurs diagnostiquées par biopsie et laissées en place ont régressé à l'arrêt de la contraception et, dans certains cas privilégiés, la reprise des stéroïdes a réactivé ces mêmes tumeurs. Nous citerons en particulier le cas rapporté par KAY (100, 101) :

une jeune femme de 23 ans prenant depuis 1964 un contraceptif contenant du MESTRANOL présente un gros adénome du foie qui est enlevé en 1967. La contraception est poursuivie et en 1970, la tumeur récidive conduisant à une nouvelle laparotomie qui ne permet qu'une ablation partielle d'un gros adénome.

La malade prend à nouveau des stéroïdes anovulatoires jusqu'en 1973, puis cesse définitivement : le volume de la tumeur suivie en scintigraphie diminue et, en 1976, la patiente ne présente aucun trouble ; la scintigraphie est normale.

Cette observation est particulièrement démonstrative et réunit les critères de l'hormono-dépendance.

Celle-ci est d'ailleurs relative, puisque dans d'autres cas semblables (84), l'arrêt de la contraception n'a été suivie que d'une régression partielle de la tumeur.

C. Arguments expérimentaux :

Il semble en fait qu'il soit difficile d'induire chez les animaux de laboratoire des tumeurs bénignes du foie même avec de très fortes doses d'oestro-progestatifs .

Nous citerons cependant une expérimentation (2), où des rats soumis aux oestrogènes ont développé des tumeurs bénignes; celles-ci, transplantées, ont nécessité le maintien de l'oestrogène-thérapie pour se développer, alors que les tumeurs d'apparition spontanée, poussent seules dans les mêmes circonstances.

Par contre les expérimentations abondent où des stéroïdes, androgéniques essentiellement, provoquent hépatome et péliose (33).

Récemment enfin (59), des recepteurs sensibles aux oestrogènes ont été mis en évidence dans le foie.

D. Circonstances physiopathologiques voisines :

1. La grossesse :

Celle-ci réalise un état d'imprégnation oestrogénique augmentée et s'accompagne de manifestations pathologiques biliaires, vasculaires et thrombo-emboliques également rencontrées sous contraception orale.

Nous ne parlerons pas des phénomènes de rétention biliaire, mais nous rapprocherons la thrombose gravidique des veines sus-hépatiques et le syndrome de BUDD-CHIARI sous oestro-progestatifs de synthèse (3, 39, 56, 78, 92), la rupture spontanée du foie en cours de grossesse (15, 35, 37, 93, 104, 105, 139, 149, 160, 195, 208) et les lésions observées sous contraceptifs oraux, qu'il s'agisse de péliose, de tumeurs hypervascularisées, hémorragiques ou rompues.

2. Les autres stéroïdes :

Il s'agit essentiellement d'androgènes, utilisés à forte dose en hématologie dans le traitement d'anémies aplasiques, et qui sont connus pour favoriser le développement de tumeurs hépatiques, surtout malignes (24, 63, 96, 132), et de lésions péliotiques (13, 76, 81, 111, 120, 124). De même que les oestro-progestatifs, il s'agit de stéroïdes alkylés en C17, caractéristique qui semble importante à cet égard.

Nous citerons enfin quelques tumeurs hépatiques, bénignes et malignes, chez des hommes sous oestrogène-thérapie, essentiellement pour cancer de la prostate (32, 70, 184).

Il faut cependant noter que d'autres médicaments ont été incriminés de façon anecdotique, en particulier les antiépileptiques (77), voire même les colorants de la pilule (7).

S'il n'y a finalement aucun argument décisif prouvant que les contraceptifs oraux sont la cause des tumeurs bénignes du foie, il faut reconnaître qu'il existe un faisceau de lourdes présomptions tendant à désigner les oestrotrogestatifs de synthèse au moins comme des facteurs favorisants privilégiés.

Nous allons maintenant essayer d'approcher le mécanisme d'action de leur toxicité et d'en évoquer les modalités pathogéniques.

IV. PATHOGENIE DES TUMEURS BENIGNES DU FOIE SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX:

Chaque auteur, lorsqu'il rapporte une observation ou écrit sur le sujet qui nous intéresse, termine en évoquant la probable relation de cause à effet entre les oestroprogestatifs et les néo-formations hépatiques bénignes, et souvent propose une explication. C'est dire que les hypothèses sont nombreuses et nous nous abstiendrons de trancher, nous contentant de les rapporter dans leurs grandes lignes.

C'est ainsi que les stéroïdes anovulatoires apparaissent oncogènes à travers trois grandes catégories de propriétés : action hyperplasiant, action rétentionnelle, action ischémique.

A. Action hyperplasiant :

Oestrogènes et progestatifs entraînent une hyperactivité enzymatique au niveau du foie. En effet, le métabolisme des oestroprogestatifs est principalement hépatique, toute une suite de réactions d'hydroxylation, d'oxydation, de réduction et de conjugaison, aboutissant à la formation de métabolites, qui sont excrétés dans la bile, et éliminés.

On conçoit que, dans ces conditions, la fonction hépatique soit stimulée par la présence de composés à métaboliser; peut-être faut-il rattacher à cette augmentation de la fonction de détoxification du foie les lésions observées en microscopie électronique : altération des mitochondries et hypertrophie du reticulum endoplasmique lisse qui est le siège des enzymes d'oxydation des stéroïdes.

Des lésions identiques sont d'ailleurs retrouvées chez des femmes sous pilule, indemnes de toute tumeur hépatique, à partir de douze mois d'utilisation (161).

Plus précisément, le foie est apparu récemment comme un organe cible pour les stéroïdes, puisque EISENFELD (59) a mis en évidence des récepteurs aux oestrogènes dans le foie des mammifères, expliquant ainsi la prédisposition féminine à l'hyperplasie focale nodulaire, même en l'absence de toute contraception orale, et la relative hormono-dépendance des tumeurs hépatiques bénignes.

Au total, l'hyperactivité enzymatique apparaît comme un probable facteur d'hyperplasie réactionnelle des hépatocytes, d'autant que ce phénomène est potentialisé par l'action rétionnelle des stéroïdes.

B. Action rétionnelle :

La cholestase est une complication connue et fréquente de la contraception orale; il a été montré qu'elle était en rapport avec la présence de stéroïdes alkylés en C17 et comportant un noyau phénolique.

Elle intervient dans la genèse des tumeurs hépatiques bénignes dans la mesure où l'élimination des métabolites stéroïdiens se fait par la bile. La stase biliaire est donc un facteur d'accumulation hépatique de composés toxiques et oncogènes à des titres divers.

Considérés sous cet angle, les stéroïdes anovulatoires apparaissent comme des co-carcinogènes.

C. Action ischémique :

Les contraceptifs oraux sont des stimulants de la plupart des facteurs de la coagulation; leur effet hypercoagulant, qui apparaît dès la fin de la première semaine d'utilisation, est responsable de thromboses locales qui, lorsqu'elles sont massives, impriment aux tumeurs bénignes du foie sous contraceptifs oraux leurs caractères cliniques et anatomiques spécifiques (nécrose hémorragique); au contraire, une ischémie chronique localisée, par l'hypoxie qu'elle entraîne, pourrait, selon certains, être la cause d'une hyperplasie réactionnelle, origine de la prolifération tumorale (148).

Telles sont les principales hypothèses proposées; aucune n'a fait sa preuve, et il est probable qu'elles sont complémentaires.

On ne sait pas non plus si les stéroïdes sont capables de créer des tumeurs " de novo ", ou s'ils ne font que révéler et stimuler la croissance de lésions pré-existantes d'origine dysembryoplasiques. C'est ainsi que pour MOESNER (138), l'hyperplasie focale nodulaire serait, à l'origine, un hamartome, au niveau duquel un déficit enzymatique dans le système de détoxication serait un facteur de sensibilité particulière aux stéroïdes. Il ne s'agit bien sûr que d'une hypothèse.

CHAPITRE IV : OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1 :

Madame B... Dominique, 24 ans, est hospitalisée en Juin 1976 dans le service du professeur TRAEGER à l'hôpital Edouard HERRIOT.

On ne note dans ses antécédents que des épisodes de cystite pour lesquels ont été pratiquées deux urographies intra-veineuses en 1963 et 1967 qui étaient normales.

Elle a un enfant de trois ans.

Dans un but amaigrissant, elle absorbe au printemps 1976 du FUROSEMIDE (LASILIX), ce qui provoque des douleurs lombaires gauches sans hématurie ni signes urinaires, pour lesquelles une nouvelle urographie intra-veineuse (Avril 1976) découvre une hydronéphrose gauche avec hypertrophie compensatrice du rein droit.

L'étiologie de cette hydronéphrose acquise n'étant pas claire, une artériographie rénale est demandée à la recherche d'une compression uretérale d'origine vasculaire.

Cet examen est réalisé le 4 Juin 1976 dans le service du docteur A. PINET, et montre un rein gauche détruit par un vraisemblable obstacle de la jonction pyélo-uretérale avec un bassinnet monstrueusement dilaté.

Surtout, on découvre sur l'aortographie une image ronde hypervasculaire hépatique qui conduit à pratiquer une injection sélective du tronc coeliaque puis de l'artère hépatique. Ceci permet de préciser les caractères radiologiques de cette image qui se présente comme une masse grossièrement arrondie de 6 centimètres de diamètre, située dans le hile hépatique; cette masse est hypervascularisée, ses vaisseaux apparaissant à la première seconde d'injection, disposés radiairement en direction du centre, sans anomalies morphologiques et relativement fins (cliché n° 1).

L'imprégnation tumorale est homogène, individualisant la masse dont les contours sont nets mais festonnés, et se prolonge à la vingtième seconde. Aucun retour veineux précoce n'est visible et le tronc porte semble simplement dévié au contact de la masse. Au temps parenchymateux, l'hépatographie est homogène.

Sur ces critères, la nature bénigne de cette tumeur est évoquée, d'autant qu'il s'avère que Madame B... utilise des contraceptifs oraux (STEDIRIL) depuis environ cinq ans.

Elle subit une néphrectomie gauche et un bilan complémentaire hépatique est entrepris : duodénographie hypotonique normale, cholécystographie orale montrant un cholédoque incurvé, tests biologiques hépatiques normaux.

Une première scintigraphie au TECHNETIUM 99 est alors pratiquée (15 Juin 1976) qui ne montre aucune anomalie de même que l'échographie. Devant le silence clinique de la tumeur et les risques d'une intervention sur le hile hépatique, on décide de surseoir à l'opération, d'arrêter les contraceptifs oraux et de surveiller la masse hépatique par des scintigraphies et échotomographies.

C'est ainsi qu'une nouvelle scintigraphie le 15 Septembre 1976 est normale ainsi que l'échotomographie du 16 Septembre et que celle du 8 Mars 1977, tandis que sur la scintigraphie faite à cette date apparaît une discrète lacune à la partie interne du lobe droit. Tout au long de l'évolution, l'alphafoetoprotéine se maintient à un niveau normal.

Une nouvelle angiographie est décidée pour évaluer l'évolution de la tumeur après dix mois d'arrêt des contraceptifs oraux. Cet examen (9 Mars 1977), comportant une aortographie et une sélective du tronc coeliaque en oblique antérieure gauche ne montre aucune modification quant aux caractères et au volume de la masse par rapport à Juin 1976, et précise sa topographie dans le lobe droit en arrière du pédicule hépatique.

Madame B... se porte parfaitement bien et l'examen est toujours entièrement négatif, cependant, devant le risque d'accidents hémorragiques, de dégénérescence, et l'absence de régression spontanée, l'intervention chirurgicale est décidée. Elle est réalisée le 13 Mai 1977 par le docteur NEIDHARDT qui découvre une tumeur bosselée, enchassée dans le lobe droit du foie et se prolongeant en arrière jusqu'à la veine cave inférieure à laquelle la tumeur est reliée par de nombreuses petites veines dont la ligature est difficile. Le clivage au doigt en refoulant le pédicule glissonien et la veine porte permet l'énucléation de la masse.

Celle-ci pèse 100 grammes, mesurant 6,5x6x5 centimètres; à la coupe, elle est constituée d'un tissu ferme sans zones nécrotiques ni hémorragiques. On observe dans sa partie centrale une plage blanchâtre d'aspect fibreux. L'examen histologique, (docteur BERGER), reconnaît en périphérie une capsule fibreuse mince; la lésion est constituée par une prolifération hépatocytaire très organoïde dépourvue de toute suspicion de malignité.

Il existe des travées fibreuses en quantité renfermant de nombreux capillaires mais également des néo-canalicules biliaires et des cellules inflammatoires mononucléées. La partie centrale est formée d'une vaste plage fibreuse renfermant de nombreux vaisseaux parfois thrombosés, la tumeur est étiquetée : adénome hépatique.

La malade est revue six mois après en bonne santé et avec des signes de régénération hépatique à la scintigraphie.

OBSERVATION N° 2 :

Madame L... Anne-Marie, sans antécédent notable, hormis un séjour d'une dizaine d'années en Algérie, trois enfants, est âgée de 30 ans et utilise des contraceptifs oraux depuis Janvier 1970 : OVULENE (ETHINYL-OESTRADIOL) jusqu'à Mars 1973, puis GYNOPHASE (ETHINYL-OESTRADIOL) d'Aout 1974 à Janvier 1977.

A cette date elle a un passé de douleurs abdominales remontant à six mois, associées à des vomissements, pour lesquelles elle a subi une appendicectomie en Septembre 1976; les douleurs persistent dans les suites et un diagnostic de colite spasmodique est alors porté.

Début Mars 1977, elle ressent une douleur en coup de poignard de l'hypocondre droit irradiant dans le flanc et la fosse iliaque droite, sans température.

L'épisode se renouvelle fin Mars 1977 au début des règles, et à l'occasion d'une prise d'ASPIRINE; douleur à type de crampe épigastrique avec frissons, sueurs, température à 40°, associée à un tableau d'anémie aigüe (hématocrite à 25%) sans hémorragie extériorisée.

Il n'y a pas d'épanchement intra-péritonéal et la bilirubine conjuguée est sub-normale.

Sous traitement antibiotique, les signes s'améliorent quelque peu, mais il persiste une douleur sous-costale droite et une petite température, tandis que l'examen note une nette voussure de l'hypochondre droit.

Le diagnostic hésite alors entre pseudo-kyste du pancréas et tumeur du foie. Cette seconde hypothèse est la bonne comme le montre l'artériographie pratiquée dans le service du docteur A. PINET le 6 Avril 1977.

L'examen réalisé par Seldinger fémoral droit comporte une aortographie, une injection sélective du tronc coeliaque, puis de l'artère hépatique de face et en oblique antérieure gauche, enfin de l'artère mésentérique supérieure qui donne l'artère hépatique droite.

Il met en évidence une hépatomégalie considérable descendant jusqu'à la fosse iliaque droite.

Il existe un syndrome tumoral hypovasculaire occupant tout le lobe gauche, refoulant et tassant les branches de l'artère hépatique qui à son contact sont étirées et encorbellées (cliché n°2).

La masse est ovoïde, mesurant près de 20 centimètres dans son plus grand diamètre et, à côté de secteurs franchement avasculaires, comporte des zones où se dessine un chevelu d'artères dilatées naissant des branches périphériques. Dans ces nodules et en périphérie de la masse apparaissent au temps artériel des plages pseudo-anévrysmales dont l'imprégnation persiste 20 secondes après l'injection.

Au temps parenchymateux, la masse est hétérogène, dans l'ensemble lacunaire avec quelques nodules denses en périphérie. Le tronc de la veine porte est refoulé vers le bas et laminé sans image d'envahissement et il n'y a pas de retour veineux précoce visible.

Le parenchyme hépatique extra-tumoral, en particulier dans le lobe droit, semble truffé de petits nodules hypervasculaires donnant à l'hépatographie un aspect diffusément hétérogène, granité.

Ces images font évoquer des lésions bénignes de type adéno-hamartome avec peut-être phénomènes hémorragiques au sein de la lésion la plus volumineuse sans éliminer une dissémination hépatique métastatique.

Le bilan comporte ensuite une sérologie de l'hydatidose et une recherche de l'alphafoetoprotéine et de l'antigène carcino-embryonnaire qui sont négatives, une urographie intra-veineuse normale ainsi que le transit du grêle, et une cavographie montrant une veine cave inférieure refoulée et laminée d'avant en arrière par la masse.

Enfin une échotomographie est pratiquée (docteur ROUSSILLE) montrant une volumineuse hépatomégalie très hétérogène avec une zone ovalaire bien limitée occupant tout le lobe gauche et dont le centre a une structure très homogène de type liquidien. Il existe deux images semblables, liquidiennes, à la périphérie de cette masse.

L'intervention chirurgicale (docteur J.P. GRANDJEAN -professeur agrégé J. VIGNAL) est réalisée le 20 Avril 1977.

La tumeur occupe toute la partie droite du lobe gauche du foie, de la grosseur d'un melon, un peu oblongue. L'exploration de la cavité abdominale est normale par ailleurs. Une ponction de la tumeur ramène un peu de sang noirâtre et l'imprégnation des voies biliaires par cholécystotomie montre un arbre biliaire gauche refoulé vers le bas mais sans anomalie particulière. Une hépatectomie gauche réglée est réalisée avec quelques difficultés hémorragiques.

La pièce d'hépatectomie partielle pèse 780 grammes, occupée dans sa plus grande partie par une énorme formation nodulaire d'un diamètre moyen de 10 centimètres, laissant s'échapper un abondant matériel hémorragique coagulé. Des sections macroscopiques sériées mettent en évidence, à la périphérie des flaques hémorragiques, les reliquats d'une tumeur nodulaire, massive, assez homogène, de teinte jaune chamois.

L'examen histologique (docteur J. BEURLET) retrouve , autour de vastes flaques hémorragiques, les restes d'une tumeur nodulaire de contours multilobés, non encapsulée, séparée du parenchyme hépatique voisin par une ligne pratiquement virtuelle. Selon les zones, la prolifération est plus ou moins compacte, toujours formée de travées d'hépatocytes parfaitement bien différenciés, souvent de petite taille, se disposant en vastes plages homogènes ponctuées de nombreux rameaux veineux, sans espaces portes. Le parenchyme hépatique environnant est normal ou présente une intense distension congestive de ses capillaires sinusoides réalisant un aspect de péliose. La zone sous-capsulaire montre de nombreuses ectasies lymphatiques. Par endroit, les plages hépatocytaires prolifératives montrent une discrète stéatose macrovacuolaire. Ailleurs, on retrouve de nombreux thrombi biliaires intra-canaiculaires. A côté de vastes flaques hémorragiques coagulées qui constituent l'essentiel des remaniements de la tumeur, on peut identifier des zones de nécrose ischémique où se reconnaissent les fantômes de travées hépatocytaires; elles s'entourent d'une organisation fibroblastique débutante.

Il n'a été observée aucune atypie cytologique ou architecturale suspecte.

En conclusion : important adénome hépatocytaire avec remaniements hémorragiques, sans caractères suspects.

Les suites opératoires sont simples et la malade va bien un an après.

OBSERVATION N° 3 :

Madame Q... Marie-Noëlle, 27 ans.

Cette jeune femme n'a aucun antécédent pathologique, hormis une scoliose lombaire pour laquelle on lui a pratiqué une greffe vertébrale avec tige de HARRINGTON.

Elle a deux enfants, l'ainé âgé de six ans, le second de neuf mois à la date de l'hospitalisation. Les grossesses se sont passées normalement et il n'y a aucun antécédent gynécologique ou hépatique notable. Elle est sous contraceptifs oraux depuis sept ans : STEDIRIL (ETHINYL-OESTRADIOL+NORGESTREL).

L'histoire débute trois mois après le dernier accouchement lorsque la malade découvre une masse de l'hypochondre droit, s'étendant jusqu'à la fosse iliaque droite, et qui ne l'inquiète guère, puisqu'elle ne consulte que cinq mois plus tard, lorsqu'apparaissent des troubles dyspeptiques avec des vomissements. Elle est alors hospitalisée au centre hospitalier de Vienne (service du docteur BORY).

A l'examen, on palpe une masse de l'hypochondre droit, plongeant vers la fosse iliaque, ni battante, ni pulsatile, mais au niveau de laquelle l'auscultation abdominale perçoit un souffle.

L'examen gynécologique est normal et sur le plan général, on ne retient qu'un amaigrissement de trois kilogs depuis le récent accouchement.

Les constantes biologiques, en particulier hépatiques, sont normales.

Urographie intra-veineuse sans particularité et refoulement en bas de l'angle colique droit au lavement baryté confirment la notion d'hépatomégalie tumorale.

L'échotomographie (docteur DUQUESNEL) met en évidence une masse homogène vide d'échos à faible gain, comme le foie normal, et située à droite et en dessous de l'ombilic.

Le reste du foie a un aspect hétérogène évoquant des dilatations vasculaires.

Elle est alors confiée au service de radiologie Est de l'hôpital Edouard Herriot (docteur A. PINET) pour bilan artériographique digestif (5 Décembre 1977). Celui-ci est pratiqué par cathétérisme percutané de l'artère fémorale droite selon la technique de SELDINGER et comporte une aortographie globale de face puis des cathétérismes sélectifs du tronc coeliaque de face et en oblique, de l'artère mésentérique supérieure et de l'artère rénale droite.

L'étude du tronc coeliaque montre une volumineuse masse arrondie de douze centimètres de diamètre, appendue à la face inférieure du lobe droit du foie. Cette masse est hypervasculaire, renfermant un lacis de vaisseaux de gros calibre, sans irrégularités, se remplissant de la périphérie de la masse vers le centre à partir d'une volumineuse artère née de l'hépatique droite et d'une deuxième branche de cette même artère naissant quatre centimètres en aval de la première (cliché n° 3).

Les artères tumorales apparaissent en périphérie avant la première seconde d'injection, sont remplies à la deuxième, et , à partir de la quatrième seconde, se dessine nettement la masse, homogène, aux limites nettes, séparée du reste du foie par un liseré clair, au sein de laquelle se dessine une structure radiaire et dont l'imprégnation persiste à la vingt-troisième seconde.

On ne note aucun retour veineux précoce et à la dix-neuvième seconde, on voit nettement le drainage de la masse par la grande veine sus-hépatique. Le reste du foie présente une arborisation régulière avec encorbellement des branches destinées à la languette hépatique droite et surtout des images pseudo-anévrysmales de petite taille sur les rameaux artériels de petit calibre. Dès la quatrième seconde, l'hépatographie est piquetée de façon diffuse.

L'artère mésentérique supérieure est refoulée à gauche et ne participe pas à la vascularisation tumorale, si ce n'est par la gastro-duodénale qui circule à contre-courant. L'étude du temps de retour veineux portal montre l'intégrité de la veine porte dont la branche droite est refoulée en haut, mais ne paraît pas envahie.

A la phase parenchymateuse du retour veineux portal, la masse n'est pas imprégnée.

Le rein droit, enfin, est normal et ne participe pas à la tumeur.

Au terme de ce bilan angiographique, et sans éliminer formellement une tumeur maligne primitive du foie ou une malformation vasculaire de type hémangiome, l'hypothèse avancée est celle d'un adénome hépatocytaire consécutif à la prise prolongée de la pilule.

Cette hypothèse se vérifie un mois plus tard lorsque Madame Q... est opérée par le docteur SPAY (6 Janvier 1978).

La laparotomie découvre une tumeur sessile occupant le secteur V.

L'intervention consiste en une exérèse du secteur V et d'un peu du secteur VIII, complétée d'une cholécystectomie.

La pièce pèse 350 grammes, constituée en quasi totalité par une masse sphérique, nodulaire, bien limitée, d'un diamètre maximal de dix centimètres.

Sur la tranche de section macroscopique, la partie centrale est occupée par une zone fibreuse allongée, d'aspect rétractile, émettant quelques prolongements étoilés. La tumeur, dense et homogène, est bien limitée du parenchyme hépatique voisin par une capsule paraissant extrêmement fine.

L'examen histologique des prélèvements (docteur BEURLET) montre une lésion de structure multilobulée, limitée à sa périphérie par une fine capsule conjonctive la séparant du parenchyme hépatique normal dont une étroite bande est visible sous la capsule de GLISSON.

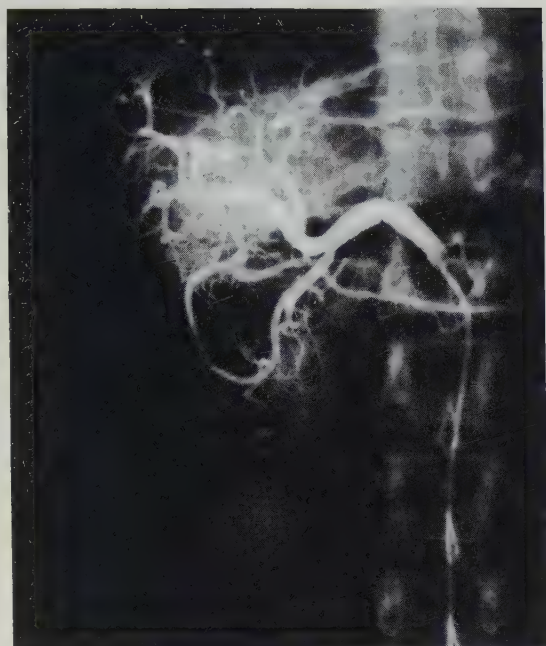
La zone centrale fibreuse pseudo-cicatricielle notée macroscopiquement correspond à une fibrose lâche et oedémateuse, assez richement vasculaire, contenant des amas de canalicules biliaires ou d'hépatocytes atrophiques et d'assez nombreux vaisseaux. Ailleurs, la lésion est constituée de plages hépatocytaires de structure trabéculaire régulière, d'aspect très organoïdes, parcourues par des bandes fibrillaires grêles et discontinues qui contiennent de nombreux vaisseaux et sont fréquemment infiltrées de lymphocytes. Les espaces fibreux simulent fréquemment des espaces portes mais n'en contiennent que le contingent vasculaire. Il existe par contre, dans la fibrose et à la limite des plages hépatocytaires, une grande abondance de néo-canalicules biliaires qui sont également retrouvés à l'intérieur même du parenchyme. Les hépatocytes sont réguliers, à cytoplasme finement granuleux et fréquemment clarifié, notamment par rapport au foie normal voisin. Il n'existe pas d'atypie cyto-nucléaire suspecte.

En certaines zones, on note de considérables dilatations des vaisseaux, dont les lumières sont le plus souvent vides.

En quelques rares zones, on peut observer une distension congestive des capillaires sinusoides pouvant correspondre à un début de péliose.

Tous ces caractères correspondent au diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale sans caractère de malignité.

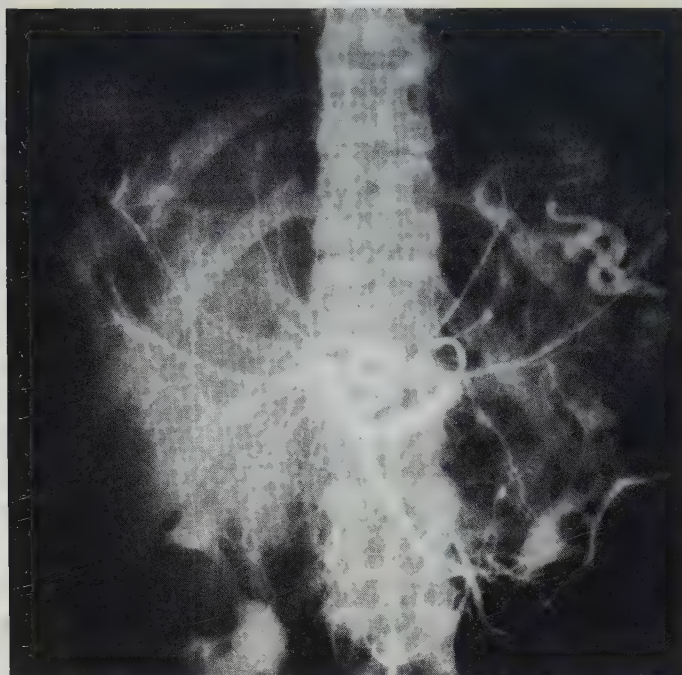
Les suites opératoires sont simples.



Cliché N° 1 :

Madame B...

- Masse hypervasculaire du lobe droit du foie.



Cliché N° 2 :

Madame L... - Tumeur hypovasculaire du lobe gauche.



Cliché N° 3 :

Madame Q... - Tumeur hypervasculaire du lobe droit.

CHAPITRE V : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Nous avons passé en revue 254 observations de la littérature mondiale concernant des tumeurs hépatiques, bénignes pour la plupart et des pélioses; dans leur grande majorité, ces lésions étaient décrites chez des patients sous contraception orale ou sous un autre traitement stéroïdien.

Nous avons conservé 51 observations, sélectionnées sur les critères suivants: patientes ayant avec certitude été soumises à une contraception orale, présentant une tumeur hépatique bénigne et ayant été explorées par artériographie.

A ces 51 cas, nous avons adjoint nos trois cas personnels et ces 54 observations se trouvent résumées dans le tableau I.

TABLEAU I

NO	REF.	AGE Années	DUREE Contraception années	HISTOLOGIE	SIEGE	Ø cm	CLINIQUE	ARTERIOGRAPHIE	SCINTI	ECHOTOMO	TRAITEMENT	SUITES
26	75	25	?	Adénome	Lobe G.	11	Tumeur H.C.D.	Masse hypervasculaire	+	?	+	Favorables
27	75	29	?		Lobe D.	18	Rupture	+				
28	80	26	4	Adénome	Lobe D.	?	Découverte fortuite	+	+	?	+	Favorables
29	94	31	10		Lobe D.	8						
30	95	29	4	Adénome	Lobe D.	6			+	?	+	Favorables
31	95	35	3		Lobe D.	8						
32	104	24	7	Adénome	Lobe D.	?			+	?	+	Favorables
33	104	35	9		Lobe D.	?						
34	119	36	15	Adénome	Lobe D.	8			+	?	+	Favorables
35	119	41	9		Lobe D.	10						
36	127	29	9	Adénome	Lobe D.	12			+	?	+	Favorables
37	127	35	10		Lobe D.	5						
38	145	27	7	Adénome	Lobe D.	14			+	?	+	Favorables
39	146	22	1		Lobe D.	8						
40	146	27	5	Adénome	Lobe D.	12			+	?	+	Favorables
41	153	34	6		Lobe D.	7						
42	153	51	8	Adénome	Lobe D.	5			+	?	+	Favorables
43	165	26	6		Lobe D.	8						
44	166	44	7	Adénome	Lobe D.	13			+	?	+	Favorables
45	167	37	13		Lobe D.	6						
46	169	25	6	Adénome	Lobe D.	?			+	?	+	Favorables
47	173	39	4		Lobe D.	8						
48	173	45	?	Adénome	Lobe D.	6			+	?	+	Favorables
49	177	26	4		Lobe D.	10						
50	205	26	6	Adénome	Lobe D.	7			+	?	+	Favorables
51	48	33	5		Lobe D.	?						
52	obs 1	24	5	Adénome	Lobe D.	6			+	?	+	Favorables
53	obs 2	30	7		Lobe D.	20						
54	obs 3	27	7	Adénome	Lobe D.	10			+			+

" Observation n° 8 : La scintigraphie au TEC 99 montre une hyperfixation à un temps très précoce, correspondant à l'hypervascularisation tumorale, puis une lacune.

" Observation n° 12 : Cette femme avait été opérée trois ans plus tôt d'une hyperplasie focale nodulaire rompue et la pilule avait été poursuivie. La récidive se fait sous forme d'adénome à double localisation; seul l'adénome hémorragique est enlevé; l'autre tumeur, laissée en place, a diminué de volume de 25% à l'artériographie après 8 mois sans contraception orale.

" Observation n° 13 : Observation semblable à la précédente, concernant une hyperplasie focale nodulaire à double localisation; l'une d'elle, rompue, lacunaire à l'artériographie, est enlevée. L'autre, hypervasculaire, est laissée en place; un an après, la contraception étant arrêtée, la scintigraphie est normale, mais l'artériographie retrouve une masse hypervasculaire persistante, bien que de volume diminué.

" Observation n° 14 : L'artériographie a été considérée comme normale mais n'a comporté qu'une aortographie. Il s'agissait d'une tumeur rompue du lobe gauche avec un volumineux hématome encapsulé entre le foie et le grand épiploon.

" Observation n° 16 : Décès survenu avant l'intervention chirurgicale par embolie pulmonaire.

" Observation n° 21 : L'intérêt de cette observation vient de l'association d'un hépatome et d'une hyperplasie focale nodulaire au sein de la même lésion. Par ailleurs, intérêt du point de vue scintigraphique du double marquage, avec lacune au TEC 99 et fixation à la Sélenométhionine marquée.

" Observation n° 22 : Diagnostic histologique fait par ponction-biopsie hépatique. La tumeur est laissée en place et son volume diminue progressivement après arrêt de la contraception orale.

" Observation n° 29 : Cliniquement, ce cas se situe à la limite entre rupture et forme tumorale puisqu'il s'agissait d'une volumineuse tumeur hémorragique qui en avait imposé pour une cholécystite aiguë.

" Observations n° 32 et 33 : Adénomes révélés en fin de grossesse chez des femmes antérieurement sous contraceptifs oraux.

" Observation n° 46 : Double localisation d'hyperplasie focale nodulaire. L'une des tumeurs est laissée en place et son volume diminue après arrêt de la pilule.

" Observation n° 51 : Une artériographie de la pièce opératoire a été réalisée, montrant que la vascularisation de la tumeur est assurée en totalité par l'artère hépatique. Le traitement a consisté en une simple ligature de l'artère hépatique. Décès post-opératoire.

CHAPITRE VI : ANALYSE DES OBSERVATIONS

Nous procéderons en rapportant les données que nous avons pu retirer de nos 54 observations puis en les comparant aux données de séries plus vastes concernant des tumeurs hépatiques bénignes sous contraceptifs oraux mais dont l'exploration n'a pas forcément comporté une artériographie.

I . ETIOLOGIE :

A . Age :

L'âge moyen des 54 patientes, dont les observations sont rapportées dans le tableau I, est de 31 ans, la plus jeune ayant 19 ans, la moins jeune 51 ans. Ces résultats sont proches des données de la littérature sur 225 cas avec et sans artériographie, qui font apparaître un pic de fréquence entre 25 et 35 ans; ce pic est plus marqué pour les adénomes que pour l'hyperplasie focale nodulaire, plus étalée entre 20 et 40 ans (50); pour notre part nous n'avons pas trouvé de différence significative dans la répartition par âge des adénomes et des hyperplasies focales nodulaires.

B . Nature du contraceptif oral :

Nous nous sommes volontairement abstenu de faire apparaître dans notre tableau la composition exacte de l'oestro-progestatif utilisé; en effet les informations recueillies à ce sujet dans les observations sont le plus souvent parcellaires.

Nous rappellerons seulement les données classiques (46, 57) selon lesquelles les composés contenant du MESTRANOL sont plus souvent en cause que ceux qui contiennent de l'ETHINYL-OESTRADIOL, en nuanciant cette affirmation, car la plupart des observations proviennent des pays anglo-saxons où l'ETHINYL-OESTRADIOL est moins employé.

C . Durée de la contraception orale :

Il s'agit d'un élément étiologique important; pour notre part, nous trouvons une durée moyenne d'utilisation, au moment de la découverte de la tumeur, de 5 ans et demi avec des extrêmes allant de 6 mois à 15 ans, tandis que 35

cas sur 54 soit 65% sont groupés entre 4 et 8 ans d'utilisation. Ces données sont tout à fait classiques, la durée d'utilisation de la pilule étant considérée, par tous les auteurs, comme un facteur décisif avec une brusque augmentation du risque à partir de 5 années d'utilisation continue.

ROOKS (168), à partir de 80 cas d'adénomes, estime le risque que court une femme sous oestroprogestatifs de présenter un adénome par rapport à une femme qui ne prend pas de contraceptifs oraux : c'est ainsi que pour des durées d'utilisation de la pilule inférieure à 4 ans, comprise entre 4 et 7 ans et supérieure à 7 ans, ce risque est respectivement multiplié par 9, 120 et 500.

D . Antécédents :

Aucune des 54 malades ne présentait d'antécédent particulier, notamment en ce qui concerne la pathologie hépatique, les habitudes toxiques et les traitements médicamenteux. Toutes ces tumeurs sont donc survenues sur des foies présumés sains, indemnes de lésions cirrhotiques. Dans deux cas la tumeur s'est révélée en fin de grossesse.

II . ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

A . Fréquence des diverses formes histologiques :

Dans 37 cas, il s'agissait d'un adénome soit 68%, dans 15 cas d'une hyperplasie focale nodulaire (28%), et dans 2 cas d'un hamartome (4%).

Dans un cas, un hépatome était associé à une hyperplasie focale nodulaire au sein de la même lésion.

Par rapport à l'étude de M. COURTIEU (50) portant sur 225 cas, nous avons un peu plus d'adénomes et un peu moins d'hyperplasies focales nodulaires, puisqu'elle compte 56% d'adénomes, 38% d'hyperplasies focales nodulaires, et 4,7% d'hamartomes.

B . Nombre de tumeurs :

La localisation tumorale était unique dans 37 cas (68%), alors que dans 17 cas (32%) il existait plusieurs foyers tumoraux.

Il n'y a pas de différence significative à cet égard entre adénome et hyperplasie focale nodulaire.

Habituellement, la prépondérance des tumeurs uniques est considérée comme plus nette (4 à 5 fois plus fréquente) que dans notre série. Cela tient peut-être à la sensibilité à l'angiographie dans la détection des localisations multiples.

C . Topographie :

Les données classiques sont confirmées par notre série d'observations; en effet, le lobe droit est le siège de la tumeur dans 26 cas (49,5%), et le lobe gauche dans 16 cas soit 31%.

Dans 11 cas (19,5%) il y a atteinte simultanée des deux lobes.

D . Taille de la tumeur :

Nous avons pris en considération dans le tableau I le diamètre de la tumeur et, en cas de localisation multiple, celui de la lésion principale.

Le diamètre moyen est de 11 centimètres; la plus petite tumeur mesurait 4 centimètres, la plus grosse 21 centimètres, et nous ne retenons pas de différence significative entre la taille des adénomes et celle des hyperplasies focales nodulaires.

III . CLINIQUE :

Dans notre tableau, nous avons regroupé les formes cliniques sous trois rubriques :

Découverte fortuite, Tumeur de l'hypochondre droit et Rupture.

En effet, la symptomatologie des tumeurs hépatiques bénignes est relativement univoque et toutes les observations publiées rentrent dans l'un de ces trois ensembles séméiologiques.

Nous verrons que ces expressions symptomatologiques ne font que refléter le degré d'évolution de la tumeur, évolution marquée, en ce qui concerne les lésions sous contraceptifs oraux, par une forte tendance hémorragique responsable des divers tableaux de rupture.

C'est ainsi que dans notre étude sur 54 cas, 11 cas soit 20,5% étaient de découverte fortuite, 28 cas soit 52% se présentaient avec une masse tumorale et 15 cas (27,5%) avec un tableau aigu de rupture.

Il y a discordance avec les données classiques qui donnent un pourcentage de ruptures de l'ordre de 50% au détriment des formes tumorales (28%).

Nous expliquerons cette différence.

Nous retrouverons la notion classique d'une plus grande latence de l'hyperplasie focale nodulaire (33% des hyperplasies focales nodulaires de découverte fortuite contre 13,5% des adénomes).

A . Découverte fortuite :

C'est ainsi que se révèle environ une tumeur hépatique bénigne sur 5.

Nous avons regroupé dans cette rubrique tous les cas où la lésion n'entraînait aucun trouble fonctionnel et échappait à l'examen clinique.

Le plus souvent la découverte est faite par le chirurgien lors d'une laparotomie motivée par une autre pathologie, essentiellement vésiculaire et gynécologique. Le nodule découvert est parfois biopsié et laissé en place; dans d'autres cas, l'exérèse est réalisée sur le champ lorsqu'elle est possible; elle est facilitée par la forme anatomique de ces nodules qui, cliniquement muets, sont exempts de toute plage hémorragique ou nécrotique.

Notons à ce propos que la latence clinique n'est pas synonyme de lésion de petite taille, puisque dans notre observation n° 18 (40) , une masse de 15 centimètres de diamètre, asymptomatique, a été découverte lors d'une ligature de trompes.

Lorsque la tumeur est laissée en place, un bilan est entrepris secondairement. En règle générale, il n'y a aucun désordre biologique détectable et nous verrons que le diagnostic peut-être approché de près par les explorations para-cliniques : échotomographie, scintigraphie et surtout artériographie qui a sa symptomatologie la plus riche et la plus démonstrative dans ces cas.

Nous soulignerons l'originalité de notre première observation personnelle (n° 52 du tableau), où un adénome du lobe droit de 6 centimètres de diamètre, secondairement énucléé, a été une découverte fortuite d'artériographie dans un bilan rénal. Il existe d'autres observations semblables : découverte d'un adénome hépatique au cours d'une artériographie rénale (158), ou au cours d'une angiographie abdominale dans l'exploration d'un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON (122).

B . Formes tumorales :

Ainsi se présentaient 22 des 37 adénomes répertoriés, 5 des 15 hyperplasies focales nodulaires et 1 hamartome.

Au total, 52% de nos observations peuvent se classer dans cette rubrique.

La symptomatologie se résoud essentiellement à une masse peu ou pas douloureuse, découverte par la malade elle même, ou par son médecin lors d'un examen de routine.

Cette masse siège en règle dans l'hypochondre droit, pouvant plonger dans la fosse iliaque, ou être de topographie épigastrique. Dans de rares cas, une tumeur du lobe gauche a pu en imposer pour une splénomégalie.

La palpation ne révèle parfois qu'une hépatomégalie, ou distingue une masse ferme, au bord inférieur mousse, isolée, sans circulation collatérale, ascite ou adénopathie. Cette masse a une certaine mobilité lorsqu'elle est pédunculée; dans notre observation personnelle n° 3 (n° 54 du tableau), l'auscultation abdominale révélait un souffle au niveau de la tumeur qui n'était par ailleurs ni battante ni pulsatile; ce signe n'est retrouvé dans aucune autre observation.

Le reste de l'examen clinique est toujours normal.

Il existe des signes d'accompagnements variables : anorexie, nausées, pesanteur abdominale, plus rarement un amaigrissement ou une paradoxale prise de poids. Ces signes contingents sont parfois totalement absents, alors qu'ils peuvent, dans certains cas, réaliser des manifestations plus bruyantes, essentiellement douloureuses, de type colique hépatique, lorsque se produisent des phénomènes hémorragiques intra-tumoraux; il s'agit de formes de transition évoluant vers la rupture tumorale.

C . Rupture tumorale :

Elle représente 27,5% de nos 54 observations sans différence significative entre adénome et hyperplasie focale nodulaire; par contre comme nous l'avons signalé plus haut, il existe une certaine discordance avec les données classiques à partir d'études plus vastes. En effet, la fréquence réelle de ces formes cliniques est plus grande, de l'ordre de 50%, mais nos critères de sélection des observations favorisent les formes tumorales au détriment des formes rompues; celles-ci réalisent, en effet, un tableau d'abdomen aigu devant lequel l'intervention chirurgicale ne peut être différée par un bilan angiographique.

Au contraire, les formes tumorales laissent le temps de pratiquer les examens para-cliniques nécessaires, aussi apparaissent-elles en plus grand nombre dans notre étude.

Nous distinguerons deux catégories de rupture : la première correspond à l'hémorragie intra-tumorale, la seconde à l'inondation péritonéale.

L'hémorragie intra-tumorale se traduit par un tableau de douleurs abdominales violentes faisant suite à une symptomatologie de pesanteur épigastrique ou sous-costale droite trainante, associées ou non à une masse de l'hypochondre droit dont le volume augmente rapidement.

Cette douleur a son point de départ dans l'hypochondre droit, réalisant un tableau de colique hépatique, pouvant irradier vers la fosse iliaque droite ou dans l'épaule droite.

Il s'agira parfois d'une crampe épigastrique en fonction de la topographie tumorale.

Ce tableau douloureux s'accompagne fréquemment de nausées et de vomissements.

La palpation abdominale perçoit une masse de l'hypochondre droit, parfois une tension sous-costale ou même une défense localisée, tandis que le reste de l'abdomen demeure souple et que les touchers pelviens sont normaux. Il n'est pas rare que la température s'élève entre 38° et 39°, témoignant des remaniements nécrotico-hémorragiques intra-tumoraux tandis que le bilan biologique de routine met en évidence une anémie parfois associée à une hyperleucocytose.

A ce stade, se discutent essentiellement la cholécystite aiguë, la pancréatite, l'ulcère perforé ou l'appendicite.

Un tel tableau doit faire craindre la rupture cataclysmique en péritoine libre avec inondation péritonéale.

L'inondation péritonéale réalise un tableau aigu de douleurs abdominales, dont on peut parfois préciser l'origine à l'hypochondre droit, avec une défense épigastrique, une matité des flancs, des nausées et des vomissements.

Il s'y associe des signes de choc, un effondrement tensionnel, un pouls rapide et filant, une anémie aiguë. La ponction lavage péritonéale ramène du sang, affirme le diagnostic d'hémopéritoine et un diagnostic de grossesse extra-utérine est souvent posé que l'intervention redressera en découvrant un nodule hépatique hémorragique.

Pour certains cependant, la triade douleur de l'hypochondre droit, choc, hémopéritoine, associée à une contraception orale durable est pratiquement pathognomonique de tumeur hépatique bénigne rompue.

Les cas intermédiaires sont nombreux et toute classification est arbitraire; cependant nous avons tenté de dégager les principales caractéristiques cliniques des tumeurs hépatiques bénignes sous oestrogénostatifs en fonction de leur évolution anatomique.

IV . EXPLORATIONS PARACLINIQUES (HORMIS L'ARTERIOGRAPHIE) :

A . Biologie :

Les tumeurs hépatiques bénignes, quelle que soit leur nature, ne présentent en règle générale aucun stigmate biologique, en particulier en ce qui concerne les différents tests hépatiques.

Très rarement, une élévation modérée des phosphatases alcalines et de la gammaglutamyltranspeptidase est rapportée (84), mais cela n'a rien de spécifique. Fait important, l'alphafoetoprotéine est constamment trouvée normale.

Ce n'est que dans les formes compliquées que des perturbations biologiques apparaissent, traduisant l'existence d'une collection hématique plus ou moins nécrotique, avec une anémie s'accompagnant de polynucléose, ou d'une spoliation sanguine avec chute du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Au total, la biologie apparaît comme peu caractéristique et son apport est plus décisif pour le diagnostic différentiel que pour le diagnostic étiologique.

En particulier, aucun dépistage biologique systématique des tumeurs hépatiques bénignes n'est possible.

L'essentiel du bilan paraclinique repose donc sur les explorations anatomiques.

B . Explorations radiologiques courantes :

- L'abdomen sans préparation peut exceptionnellement montrer des calcifications hépatiques en cas d'hamartome (112), ou des signes d'hémopéritoine en cas de rupture intra-péritonéale avec épaissement des gouttières pariéto-coliques.

- Les examens barytés (transit gastro-duodénal et lavement baryté) mettent en évidence le refoulement des viscères creux en

cas de masse volumineuse : abaissement de l'angle droit, empreinte de la petite courbure.

- Des images de même nature sont obtenues par biligraphie, lorsque les voies biliaires moulent la tumeur.

- Quant à l'urographie intra-veineuse, elle peut montrer un refoulement du rein droit; il est de plus probable qu'à un temps néphrographique précoce, la tumeur elle-même puisse être imprégnée, étant donné le caractère hypervasculaire de ces masses (voir chapitre G); mais ce signe n'est relaté dans aucune observation. Au total, ce bilan radiologique n'a rien de spécifique; au mieux pourra-t-il affirmer la nature hépatique de la masse.

C . Echotomographie :

10. des 54 malades de notre étude en ont bénéficié.

Elle a été positive dans 9 cas.

Dans le dixième cas (notre observation personnelle n° 1), il s'agissait d'un adénome du lobe droit mesurant 6 centimètres de diamètre, de découverte fortuite; l'échographie, répétée trois fois, a toujours été normale. Il existe deux catégories d'aspects échographiques :

- masse échogène et lacune transsonique.

Il n'y a pas de différence significative entre la traduction échographique de l'adénome et celle de l'hyperplasie focale nodulaire; par contre la forme anatomo-clinique influe sur l'aspect échographique puisque les tumeurs rompues se traduisent par une lacune de façon constante, alors que les formes tumorales se partagent entre lacune et masse échogène.

La lacune échographique a les caractères d'une masse liquidienne vide d'échos à faible gain, mais l'apparition d'échos disséminés en augmentant l'intensité traduit la présence de matériel nécrotico-hémorragique au sein de la tumeur.

Lorsque celle-ci n'a pas saigné, elle donne une masse échogène distincte du parenchyme hépatique voisin, ayant des caractéristiques échographiques proches, légèrement plus échogène.

Dans notre série, la plus petite masse détectée aux ultrasons mesurait 8 centimètres de diamètre; il est évident que les formes lacunaires sont d'un repérage plus aisé et il est probable que l'on peut dans ces cas descendre jusqu'à un diamètre de l'ordre de 3 centimètres (79).

Signalons enfin que le compte rendu de l'échographie de notre troisième observation signale un " aspect hétérogène du parenchyme hépatique évoquant des dilatations vasculaires "; faut-il l'interpréter comme un aspect de péliose ?

D . Scintigraphie :

Elle a été pratiquée dans 36 cas, cinq fois elle s'est révélée normale (14%), alors que dans 31 cas elle était positive (86%).

Parmi les cinq cas avec scintigraphie négative, il y avait une masse de 21 centimètres de diamètre et deux de 10 centimètres. Dans un seul cas la tumeur avait saigné. Les cinq tumeurs étaient des adénomes, ce qui va un peu à l'encontre des données classiques.

Lorsque la tumeur a une traduction scintigraphique, il s'agit le plus souvent d'une lacune (23 cas), un cas se traduisant par une hyperfixation et deux cas voyant se succéder une hyperfixation très précoce puis une lacune; on admet que l'hyperfixation précoce, à la phase d'invasion des radio-éléments, quatre à huit secondes après l'apparition des radio-éléments dans l'abdomen, traduit l'hypervascularisation tumorale (122).

Le plus souvent, la scintigraphie est réalisée au PHYTATE-TECHNETIUM (99 Tc). Cet isotope explore le système réticulo-endothélial sur lequel il se fixe, en particulier les cellules de KÜPFER du foie. C'est pourquoi l'hyperplasie focale nodulaire qui possède un certain contingent de cellules de KÜPFER, est fréquemment iso-fixante lorsqu'elle n'a pas saigné. Au contraire, l'adénome, possédant un conjonctif moins dense, se traduit généralement par une lacune (95, 122, 170, 173). Cette règle n'est pas sans exception, puisque certains adénomes fixent le 99 Tc alors qu'à l'inverse, il existe des nodules d'hyperplasie focale qui se traduisent par une lacune scintigraphique, soit que leurs cellules de KÜPFER présentent des anomalies, soit qu'il existe des remaniements nécrotiques.

Certains auteurs, (31, 173), proposent d'utiliser un double marquage pour différencier adénome et métastase devant une lacune au 99 Tc, grâce à un isotope explorant les hépatocytes eux-mêmes, (actuellement la sélénométhionine marquée), les cellules adénomateuses ayant le mêmes propriétés que les hépatocytes normaux, elles fixent la sélénométhionine et la lacune disparaît, alors qu'une métastase se traduit toujours par un défaut.

Malgré ce perfectionnement, la scintigraphie demeure peu spécifique, et elle se limite le plus souvent à faire le diagnostic d'une masse hépatique, en sachant qu'il existe de faux négatifs (hyperplasie focale nodulaire, certains adénomes, tumeurs pédunculées), et que sa définition est de l'ordre de 2 centimètres dans les cas les plus favorables.

E . Tomodensitométrie :

Aucune de nos 54 malades n'en a bénéficié; il n'est cependant pas possible aujourd'hui de passer sous silence cette technique non agressive. Aussi rapporterons-nous les données de rares observations d'adénome et d'hyperplasie focale nodulaire ayant été ainsi explorées. Il s'agit de femmes sous contraception orale mais n'ayant pas eu d'artériographie.

La distinction est à nouveau nécessaire entre tumeurs solides et masses nécrotiques; dans le premier cas, en effet, le diagnostic n'est pas aisé :

- A propos d'un volumineux nodule d'hyperplasie focale du lobe gauche, OSTEAX (152) note une " augmentation de volume localisée, sans altération globale de la densité, mais avec discrète inhomogénéité ".

- HAVRILLA (83) fait des constatations semblables, à propos d'un adénome du lobe droit de 20 centimètres de diamètre, isodense avant comme après injection de produit de contraste intra-veineux; chez la même malade, un deuxième adénome, de 15 centimètres de diamètre, découvert à l'intervention, n'avait pas été vu en tomodensitométrie.

La distinction tomodensitométrique des masses solides, adénome et hyperplasie focale nodulaire, est donc moins facile que leur hypervascularisation aurait pu le laisser supposer. Nous proposerons une explication au chapitre V (p. 59).

Par contre, comme pour l'échotomographie et la scintigraphie, le diagnostic devient plus facile lorsque la masse est le siège de remaniements hémorragiques :

- C'est ainsi que l'adénome de 20 centimètres de diamètre étudié par HAVRILLA (83), laissé en place à l'intervention chirurgicale, est secondairement devenu hémorragique avec fièvre et douleur aiguë de l'hypochondre droit. Une nouvelle tomodensitométrie révèle alors une large zone d'hypodensité à la place de la masse précédemment visible. Le chirurgien trouve un adénome nécrosé avec un hématome en son centre.

- SAGEL (171), à propos d'un adénome, également hémorragique, note une masse déformant le lobe gauche, isodense avant injection de contraste intra-veineux; après injection, la périphérie de la masse se densifie, au contraire de la zone centrale nécrotique qui apparaît comme une lacune.

Au total, et bien que notre jugement s'établisse sur un trop faible nombre d'observations, la tomodensitométrie, sans présenter d'images spécifiques, permet de confirmer l'existence d'une tumeur hépatique, avec des aspects plus démonstratifs lorsque cette masse a saigné.

F . Laparoscopie :

Elle permet une vision directe de la tumeur dans la mesure où celle-ci est superficielle ou pédiculée; les nodules intra-parenchymateux lui échappent.

Dans certains cas, une ponction à l'aiguille fine a pu établir le diagnostic histologique, mais en règle générale, la nature hypervasculaire de ces lésions contraindique la biopsie.

V . ARTERIOGRAPHIE :

A . Méthode d'examen :

L'examen est réalisé chez une malade préalablement calmée et dont le bilan de coagulation est normal.

Après ponction d'une artère fémorale, un catheter est placé dans l'aorte abdominale selon la méthode de SELDINGER , cette opération est en règle facile puisque réalisée chez une femme jeune.

L'aortographie abdominale globale est un temps indispensable de l'examen; permettant une première appréciation des lésions hépatiques, mettant en évidence d'éventuelles lésions associées et assurant le repérage topographique des troncs à cathétériser.

Le deuxième temps de l'examen comporte le cathétérisme sélectif du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure.

Une série en incidence de face dans le tronc coeliaque pourra éventuelle-

ment être complétée par une série de clichés en incidence oblique pour faciliter le repérage topographique de la tumeur et préciser ses rapports avec les éléments vasculaires hépatiques.

Il est important d'étaler la prise des clichés sur 20 à 30 secondes; lorsqu'ils sont possibles, le cathétérisme hyper-sélectif de l'artère hépatique et de l'artère splénique, sont susceptibles d'apporter des éléments séméiologiques supplémentaires par l'étude séparée des temps hépatographiques artériel et portal. Certains auteurs (205) s'aident de vaso-constricteurs (ADRENALINE), injectés localement pour rechercher des néo-vaisseaux tumoraux.

En règle générale, l'agrandissement n'est pas nécessaire; la soustraction peut faciliter la mise en évidence des divers éléments séméiologiques. L'injection dans l'artère mésentérique supérieure permet l'opacification de l'artère hépatique lorsqu'elle ne naît pas du tronc coeliaque; dans le cas habituel, cette injection, réalisée après PAPAVERINE, et avec centrage sur l'aire hépatique, assure la mise en évidence du temps portal de l'hépatographie.

Ce bilan angiographique est, en règle générale, suffisant; dans notre observation personnelle n° 2 , une cavographie a pu montrer, en outre, le retentissement d'une tumeur postérieure sur la veine cave inférieure. A notre connaissance, aucune exploration du système des veines sus-hépatiques n'a été pratiquée.

En tout état de cause, et plus encore que d'habitude, une série de clichés ne doit être réalisée que si on en attend des renseignements précis supplémentaires, car il s'agit de jeunes femmes généralement appelées à procréer et dont l'irradiation doit être ménagée.

B . Diagnostic positif :

L'artériographie a été pratiquée dans les 54 cas que nous avons relevés dans la littérature.

Elle s'est révélée positive dans 52 cas soit 96%, alors que dans deux cas elle était négative.

L'aspect des images n'est pas précisé dans un cas; 35 tumeurs (69,5%), se présentaient comme une masse hypervasculaire, alors que dans 16 cas (28,5%), il s'agissait d'une lacune avasculaire.

L'étude de la corrélation histologique de ces images montre que 26 adénomes (72%) étaient hypervasculaires, alors que 10 cas (28%) revêtaient un aspect lacunaire. Les hyperplasies focales nodulaires étaient hypovasculaires dans 6 cas (40%), hypervasculaires dans 7 cas (46%), tandis que dans 2 cas l'artériographie était normale.

L'aspect artériographique est en rapport plus étroit avec la forme anatomo-clinique; en effet les tumeurs de découverte fortuite étaient hypervasculaires dans 10 cas (91%), n'avaient aucune traduction artériographique dans 1 cas (9%), et n'étaient jamais hypovasculaires. En ce qui concerne les formes tumorales, 85% (23 cas) étaient hypervasculaires, aucune ne s'accompagnait d'une artériographie normale, et seulement 4 cas (15%) étaient d'aspect lacunaire. Il s'agissait de formes de transition avec les tumeurs rompues et hémorragiques; ces dernières se traduisant dans 80% des cas (12 cas) par une masse hypovasculaire, dans 13% des cas par une hypervascularisation (2 cas), alors que l'une d'elle n'avait pas de traduction artériographique (observation n° 14 : bilan n'ayant compté qu'une aortographie).

Nous verrons par la suite ce que l'on peut dire des corrélations radio-histologiques, mais il convient d'emblée de souligner que, du point de vue anatomo-clinique, les tumeurs bénignes du foie sous contraceptifs oraux qui ne sont ni hémorragiques ni nécrosées sont hypervasculaires, alors qu'elles prennent la forme d'une masse avasculaire lorsqu'elles se compliquent.

Ayant distingué deux formes artériographiques, nous allons préciser leurs caractères, tels qu'ils ressortent des 54 observations colligées et les comparer aux données de la littérature sur l'aspect angiographique des tumeurs bénignes du foie en général.

1 . Les formes hypervasculaires :

Elles se présentent avec quatre principaux caractères qui sont :
 l'hypervascularisation, la disposition radiaire des artérioles tumorales, la stagnation du contraste, la bonne limitation de l'image radiologique. Il s'y ajoute un certain nombre de signes moins souvent rapportés, mais l'ensemble réalise un tableau typique, pratiquement spécifique.

a. Hypervascularisation : elle se présente dans 35 des 54 observations retenues et en particulier dans nos observations n° 1 et 3.

Elle se manifeste précocement, à la phase artérielle de l'injection dans l'artère hépatique (75, 123, 205); celle-ci donne des branches de calibre augmenté alimentant un paquet d'artérioles sinueuses, tortueuses, pelotonnées et dilatées (2, 31, 112, 122, 205).

Le plus souvent, ces artérioles sont dépourvues d'anomalies suspectes de malignité telles que ruptures de calibre, obstruction, irrégularités pariétales (34, 123), mais il existe quelques observations dans lesquelles l'hypervascularisation est plus inquiétante (121, 158).

GOLDSTEIN (75) rapporte un cas unique où la vascularisation est assurée en partie par des artérioles de la capsule du rein droit.

b. Disposition radiaire des artérioles : cette particularité est notée dans 14 cas et se retrouve dans nos 2 observations personnelles hypervasculaires (n° 1 et 3).

L'artère nourricière de calibre augmenté est périphérique, entourant la masse selon un trajet arciforme et elle envoie des artérioles, branchées sur elle à angle droit, en direction du centre de la tumeur selon des trajets grossièrement parallèles (71, 75, 205); ces artérioles se disposent donc en rayons de roue, réalisant un aspect caractéristique. Le remplissage de ces vaisseaux se fait de la périphérie vers le centre (cliché n° 4, 5, 6). AMERIKS (4) fait remarquer que cet aspect reproduit l'image macroscopique des septa fibreux visibles sur la coupe de la pièce opératoire, mais qu'il peut être méconnu si le rayonnement incident est parallèle au plan des artérioles.

Pour MAC LOUGHLIN (121) cette disposition est spécifique des tumeurs hépatiques bénignes et en particulier de l'adénome. Certaines hyperplasies focales nodulaires pourraient se présenter comme l'hépatome, avec des artères nourricières pénétrant la tumeur et s'y distribuant à partir du centre. Cette éventualité nous semble fort rare.

c. Stagnation du produit de contraste : elle est rapportée dans 10 cas et présente dans nos deux observations personnelles. Il s'agit d'un signe de grande valeur. Nous rappelons la cinétique de la vascularisation hépatique et des images artériographiques obtenues par injection d'un produit de contraste iodé dans le tronc coeliaque.

L'opification de l'artère hépatique, de ses branches de division et de ses artérioles, est suivie à partir de la cinquième seconde d'un temps capillaire, réalisant l'hépatographie artérielle, lorsque le contraste est présent dans les sinusoides; à partir de la douzième seconde, le flux portal, alimenté par la veine splénique, réalise une hépatographie de renforcement, puis le contraste passe dans les veines sus-hépatiques qui sont rarement visibles.

Dans les tumeurs bénignes du foie, il existe une stagnation dans les artérioles tumorales dilatées, jusqu'à la neuvième seconde (31), alors que la phase d'hépatographie artérielle a commencé dans le reste du foie; puis apparait une imprégnation capillaire de la masse, intense, homogène, qui se prolonge pendant la phase de retour portal et persiste tardivement au delà de dix-huit secondes, alors que l'hépatographie de renforcement s'efface dans le reste du foie (75, 121, 123, 158, 205), (cliché n° 8). Cette opacité, nettement plus dense que le foie avoisinant, est parfois striée de claretés radiaires correspondant aux septa fibreux, (un cas sur deux d'hyperplasie focale nodulaire d'après CASARELLA (34)).

d. Image tumorale bien limitée : ce caractère présent dans 9 cas existe dans nos deux observations personnelles. Il est particulièrement évident au temps capillaire, où la masse dense se détache avec des contours nettement visibles reproduisant l'aspect macroscopique de la tumeur, arrondie mais fréquemment nodulaire ou polylobée (71, 121, 122). Dans une observation, l'hyperdensité tumorale était cerclée d'une fine clareté la séparant du parenchyme sain et interprétée comme une image de capsule (75).

e. Absence de shunts artério-veineux : notée six fois, en particulier dans nos deux observations, ce signe, dont la mise en évidence peut bénéficier de la soustraction photographique, est en faveur de la bénignité de la masse (122, 205). Il n'est cependant pas spécifique, puisque CASARELLA et PALUBINSKAS rapportent deux cas d'hyperplasie focale nodulaire avec shunt artério-veineux (34, 158). D'autre part, si nombre d'hépatomes s'accompagnent de retours veineux

précoces ou de shunts artério-portes, il en va de même de certaines circonstances pathologiques bénignes (traumatismes, nodules de régénération hépatique).

f. Intégrité des branches de la veine porte : notée dans nos deux observations personnelles et rapportées par de nombreux auteurs (34, 205), elle s'accompagne fréquemment d'un encorbellement des vaisseaux portes au contact de la masse, mais l'absence d'envahissement est la règle.

g. Lacune hépatographique portale : elle est rapportée dans deux observations de tumeurs hypervasculaires ; sa mise en évidence nécessite l'imprégnation exclusive du système porte, c'est à dire l'injection dans l'artère mésentérique supérieure (à condition que celle-ci ne donne pas l'artère hépatique) ou l'injection sélective dans l'artère splénique. La masse apparaît alors en négatif au temps d'hépatographie succédant au retour veineux portal; ceci est en faveur d'une vascularisation tumorale essentiellement artérielle , la veine porte participant peu ou pas à l'apport sanguin des tumeurs bénignes du foie sous contraceptifs oraux (34, 71), (cliché n°9).

h. Hépatographie granitée : ce signe retenu dans deux observations, dont une personnelle, (observation n° 3), s'observe à la phase d'hépatographie artérielle dans le parenchyme hépatique sain. La signification est discutable, nous rapprocherons volontiers cet aspect des images rapportées par PLISKIN (162) chez une jeune femme de 27 ans, sous pilule, ayant un tableau de douleurs de l'hypochondre droit et qui présentait une péliose hépatique. L'injection dans l'artère hépatique montrait l'existence de multiples petites flaques de contraste, diffuses, apparaissant à la fin de la phase artérielle, plus marquée pendant le temps d'hépatographie et lui donnant un aspect granité. L'exploration de la circulation portale ne révélait pas d'aspects anormaux.

Nous avons vu (chapitre anatomie pathologique), qu'il existait fréquemment des lésions pseudo-pélotiques dans la périphérie des tumeurs hépatiques bénignes sous pilule; cet aspect inhomogène de l'hépatographie en est-il la traduction ? il s'agirait dans ce cas d'un signe indirect de valeur.

FORMES HYPERVASCULAIRES
Représentation schématique des aspects angiographiques

TRONC COELIAQUE



Temps
artériel

0"



Hépatographie
artérielle

5"



Retour
veineux
splénique

10"



Hépatographie
de
renforcement

15"

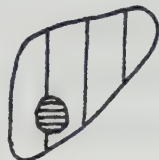


Rinçage

20"



Hypervascu-
larisation.
Vaisseaux en
rayons de
roue.



Masse bien
limitée.
Pas de
shunts
artério-
veineux.



Intégrité
des branches
portes.
Hépatographie
granitée.



Stagnation
du produit
de contraste

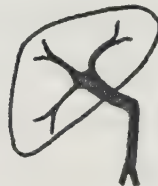


Visibilité
d'une veine
sus-hépatique
de drainage.

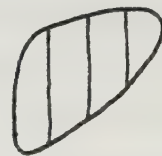
ARTERE MESENTERIQUE SUPERIEURE



Temps
artériel



Retour veineux
mésentérique



Hépatographie
portale



Pas d'anomalie



Intégrité des
branches portes



Lacune hépatogra-
phique portale

Nous citerons enfin deux signes plus contingents notés une fois chacun :

- un hématome sous capsulaire avec décollement hépatique associé à une tumeur hypervasculaire en partie rompue (34).
- la visibilité d'une veine sus-hépatique alimentée par la tumeur à la phase veineuse d'une injection dans le tronc coeliaque dans notre observation personnelle n° 3. Il s'agit d'un argument supplémentaire en faveur d'une vascularisation essentiellement artérielle de la tumeur, aucun flux portal ne venant diluer dans les sinusoides le contraste injecté dans l'artère, la veine sus-hépatique devient visible (cliché n° 7).

Tels sont les caractères artériographiques des tumeurs bénignes du foie sous contraceptifs oraux; les plus constants et les plus spécifiques sont : l'hypervascularisation, la disposition en rayons de roue des artérioles, leur remplissage de la périphérie vers le centre, l'imprégnation tumorale homogène persistant tardivement au delà de dix-huit secondes.

L'ensemble réalise un syndrome radiologique évocateur permettant une approche diagnostic satisfaisante de ces tumeurs lorsqu'elles ne sont pas compliquées.

Il n'en va pas de même quand des phénomènes nécrotico-hémorragiques ont remanié la tumeur; la séméiologie devient plus imprécise alors comme nous allons le voir.

2 . Les formes lacunaires :

Dans notre série de 54 malades, elles représentent 16 cas soit 28,5%.

Si l'on rapporte cette fréquence à la forme clinique on constate que cet aspect concerne 80% des formes nécrotico-hémorragiques (12 cas), ne se rencontre jamais dans les formes de découverte fortuite et a caractérisé quatre formes tumorales en voie de complication. La lacune hypovasculaire est un signe radiologique de complication des tumeurs hépatiques sous contraceptifs oraux. D'après WHITLEY (205) il n'existe aucune observation d'hyperplasie focale nodulaire avasculaire sans existence clinique ou histologique d'hémorragie tumorale. Elle s'accompagne d'un certain nombre de signes associés et l'ensemble réalise un tableau reproduisant plus ou moins le syndrome radiologique décrit à propos des formes hypervasculaires mais considérablement abatardi par l'hématome tumoral.

a. Masse avasculaire: il s'agit d'un syndrome expansif, se traduisant par un refoulement et un encorbellement des branches artérielles et veineuses, aucun vaisseau n'est visible dans cette masse même après vasoconstricteurs.

Au temps d'hépatographie artérielle comme portale, il existe une lacune pouvant atteindre des dimensions importantes (21 centimètres de diamètre dans notre observation personnelle n° 2).

Dans bien des cas, la symptomatologie radiologique n'est pas plus riche, mais la découverte de signes associés peut orienter le diagnostic étiologique.

b. Nodules hypervasculaires : ils sont la traduction artériographique des reliquats tumoraux. Leur présence a été relevée dans cinq de nos seize tumeurs avasculaires.

Ils se rencontrent en périphérie de la lacune (34), leur taille est variable selon qu'il s'agit de petites masses tumorales (comme dans notre observation personnelle n° 2), ou de simples bouquets d'hypervascularisation à partir des artères encorbellées par l'hématome.

Ces nodules ont les caractères des tumeurs hypervasculaires tels que décrits plus haut, ils sont cependant moins typiques en raison des phénomènes hémorragiques, en particulier en ce qui concerne la vascularisation radiaire et leur limite nette peut être moins évidente. Par contre, la stagnation du contraste persiste, réalisant, à la phase hépatographique, des " blush " capillaires persistant tardivement au delà de dix-huit secondes, (19, 205), (cliché n° 10).

c. Absence de retour veineux précoce et intégrité des branches de la veine porte : ces deux signes notés trois fois sont en faveur d'une masse bénigne comme nous l'avons vu plus haut. Toutefois, dans un cas (71), une extravasation était visible à partir d'une branche portale.

d. Augmentation isolée du calibre de l'artère hépatique : notée dans un cas, en association avec une lacune, elle plaide en faveur d'une lésion hypervasculaire préexistante.

c. Aspect granité de l'hépatographie : également noté dans un cas, ce signe peut être considéré comme la traduction de lésions péliotiques dues aux contraceptifs oraux; il s'agit alors d'un élément d'orientation dans le diagnostic étiologique, (cliché n° 11).



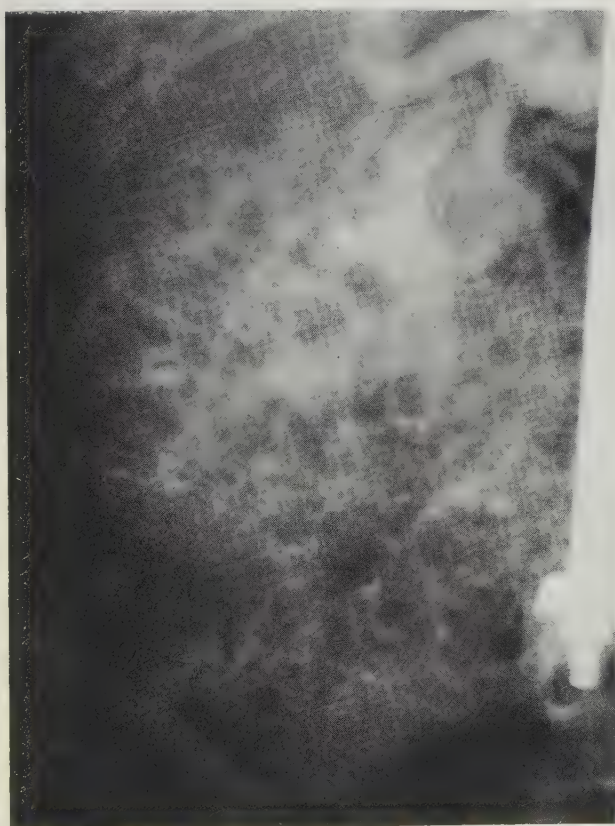
Cliché N° 4 :

Forme hypervasculaire (H.F.N.)
Tronc coeliaque - Vascularisation
centripète.



Cliché N° 5 :

Forme hypervasculaire (adénome)
Tronc coeliaque - Disposition
radiaire des artérioles.
Bonne limitation tumorale.



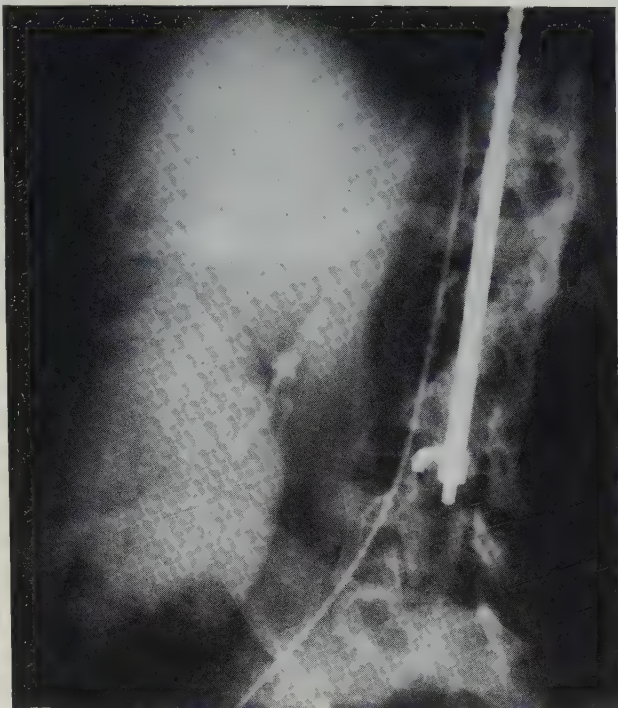
Cliché N° 6 :

Forme hypervasculaire (H.F.N.)
Tronc coeliaque - Disposition
radiaire des artérioles -
Absence de retour veineux précoce.



Cliché N° 7 :

Forme hypervasculaire (H.F.N.)
Tronc coeliaque.
Visibilité de la veine sus-hépatique
de drainage.



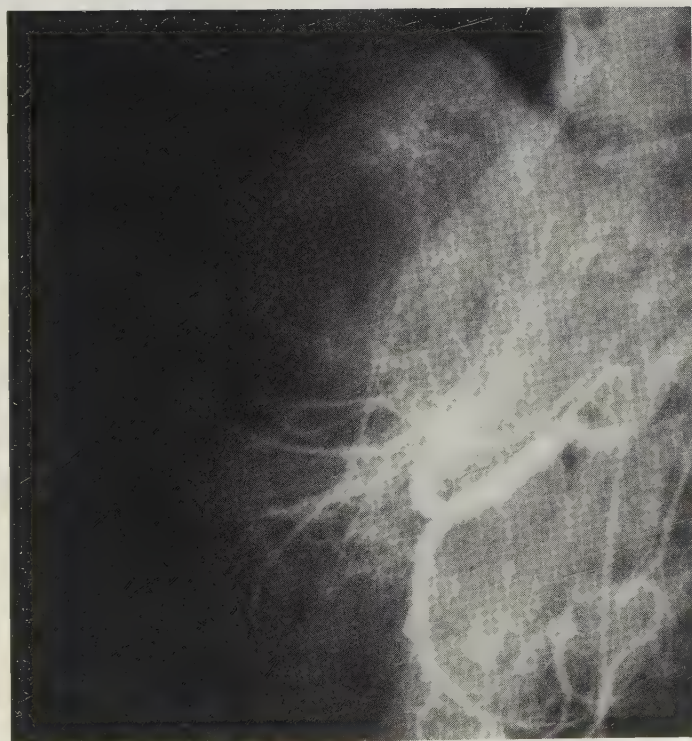
Cliché N° 8 :

Forme hypervasculaire (H.F.N.)
Tronc coeliaque .
Imprégnation tumorale persistant
tardivement .
Image tumorale parfaitement limitée
Respect des branches de la veine porte.



Cliché N° 9 :

Forme hypervasculaire (H.F.N.)
Artère mésentérique supérieure
Lacune à l'hépatographie portale.



Cliché N° 10 :

Forme avasculaire (Adénome)
Tronc coeliaque.
Encorbellement artériel.
Nodules tumoraux résiduels.
Bouquets hypervasculaires périphériques



Cliché N° 11 :

Forme avasculaire (Adénome)
Artère hépatique.
Hépatographie granitée

La séméiologie artériographique des formes compliquées est donc moins riche et moins typique que celle des formes tumorales ou de découverte fortuite; dans la plupart des cas cependant, le diagnostic de tumeur hépatique bénigne sous oestroprogestatifs doit pouvoir être évoqué.

Nous allons étudier les principaux diagnostics différentiels qu'il convient de discuter face à ces images.

C . Diagnostic différentiel :

Il convient de l'étudier séparément pour les formes hypervasculaires et pour les formes avasculaires.

1 . Masses hypervasculaires :

a. Tumeurs malignes primitives : il s'agit essentiellement de l'hépatome, de l'hépatoblastome, de l'hémangioendothéliosarcome et du cholangiocarcinome.

- l'hépatome : la plus fréquente des tumeurs malignes hépatiques, il se présente généralement comme une masse hypervasculaire, l'importance de cette hypervascularisation étant variable selon la taille des espaces sanguins présents entre la travée de cellules carcinomateuses (150); il existe des néo-vaisseaux et les artérioles tumorales, au contraire des artérioles des tumeurs bénignes, présentent des aspects suspects (rupture de calibre, irrégularités pariétales); leur disposition est différente (121) : elles pénètrent dans la masse tumorale et s'y distribuent ; dans de rares cas cependant, l'hépatome peut avoir des artérioles à disposition radiaire avec un remplissage centripète, comme l'adénome (75).

Ces artérioles donnent, dès la phase artérielle, de petits bouquets hypervasculaires dont l'apparition est plus tardive dans les tumeurs bénignes. L'hyperdensité tumorale existe également dans l'hépatome, elle est souvent moins marquée que dans les tumeurs bénignes, elle persiste moins tardivement (moins de dix-huit secondes), elle est souvent irrégulière et mal

limitée. Enfin, il existe presque constamment des lacs vasculaires, des shunts artério-veineux, et un drainage portal de la masse; l'envahissement des branches de la veine porte n'est pas rare; tous ces signes ne se rencontrent jamais dans les tumeurs bénignes.

- l'hépatoblasme : cette tumeur survient chez l'enfant, elle est hypervasculaire avec des néo-vaisseaux anormaux et un " blush " tumoral dense et homogène à la phase capillaire, disparaissant à la phase d'hépatographie portale (123).

- l'hémangioendothéliosarcome : également hypervasculaire, cette tumeur se rencontre préférentiellement chez des individus exposés à certains toxiques (chlorure de polyvinyle).

- le cholangiocarcinome : inconstamment hypervasculaire, semble être plus fréquent chez les femmes sous contraceptifs oraux.

b. Tumeurs malignes secondaires :

Les métastases hypervasculaires n'ont pas la disposition radiaire des artérioles, la bonne limitation et la stagnation tardive des tumeurs bénignes; leur multiplicité est caractéristique mais il ne faut pas oublier que dans 32% des cas les tumeurs hépatiques bénignes sous contraceptifs oraux ont deux localisations ou plus.

Les principales tumeurs donnant des métastases hypervasculaires sont : le carcinoïde, le cancer thyroïdien, l'hypernéphrome, le choriocarcinome, le léiomyosarcome et les tumeurs pancréatiques endocrines (nésidoblastome).

c. Tumeurs bénignes : dans ce groupe se discutent principalement l'hémangiome caverneux et les nodules de régénération.

- l'hémangiome caverneux : plus fréquent chez la femme, unique ou multiple, parfois calcifié, il se présente comme une accumulation localisée de contraste dans les espaces vasculaires de l'hémangiome, sans vaisseaux tumoraux proprement dits, qui apparaît tardivement et se prolonge à la phase d'hépatographie portale (121).

- les nodules de régénération : ils se rencontrent dans des circonstances particulières (cirrhose, hépatectomie partielle), et réalisent des masses plus ou moins vasculaires avec parfois communications veineuses (64).

2 . Masses hypovasculaires :

a. Tumeurs malignes : toutes les tumeurs malignes, primitives ou secondaires, peuvent prendre la forme d'une masse hypovasculaire, soit d'emblée (métastases), soit lorsque la tumeur est en partie nécrosée; certains signes d'accompagnement tels qu'anomalies artérielles, " blush " périphériques, communications artério-veineuses ou envahissement portal, peuvent parfois orienter le diagnostic; il est cependant des cas où la distinction entre tumeur bénigne sous contraceptifs oraux nécrotico-hémorragique et tumeur maligne n'est pas radiologiquement possible.

b. Tumeurs bénignes :

- kystes : ils se traduisent par un processus expansif refoulant les vaisseaux de voisinage, avasculaires et lacunaires au temps hépatographique, unique (kyste essentiel), ou multiple (polykystose); lorsque le pourtour lésionnel est souligné par une cerne de densité augmentée, c'est un argument en faveur d'un kyste hydatique, surtout si par ailleurs il est calcifié.

- abcès : également avasculaires, ils réalisent un défaut hépatographique irrégulier et sont bordés d'artérioles sinueuses de type inflammatoire; l'existence d'une coque peut également donner un renforcement de la densité en périphérie.

D. Diagnostic étiologique :

Nous avons vu que le diagnostic positif des tumeurs hépatiques bénignes sous contraceptifs oraux est permis par l'existence d'un certain nombre de signes spécifiques dont l'ensemble est évocateur et doit permettre, dans les formes non compliquées, d'éliminer une autre tumeur hépatique. Est-il possible d'aller plus loin et de différencier artériographiquement l'adénome de l'hyperplasie focale nodulaire, comme peuvent le laisser supposer les différences d'aspect macroscopique de ces deux tumeurs ?

Pour certains auteurs, la chose est possible. C'est ainsi que CASARELLA (34) considère l'hyperplasie focale nodulaire comme une masse hyper-vasculaire aux artères tortueuses, dans laquelle les septa fibreux sont visibles en négatif au temps hépatographique, alors que l'adénome serait moins vasculaire.

Pour MAC LOUGHLIN (121) au contraire, l'adénome serait très vasculaire, avec des vaisseaux entourant la masse et y envoyant des artérioles disposées radiairement, alors que l'hyperplasie focale nodulaire serait pénétrée par ses artères nourricières qui s'y distribuent; dans un article plus récent (122), le même auteur rapporte des hyperplasies focales nodulaires à vascularisation radiaire et donne comme signe artériographique d'adénome la visibilité de fines artères capsulaires...

GOLDSTEIN (75), pour sa part, déclare que la différenciation n'est pas possible et en particulier que la disposition radiaire des artérioles se voit aussi bien dans l'adénome que dans l'hyperplasie focale nodulaire. Quant à nous, au vu de nos cas personnels et des observations de la littérature, nous nous rangeons à cet avis, et nous ne pensons pas qu'il soit possible de distinguer artériographiquement adénome et hyperplasie focale nodulaire ; cependant, il est probable que, dans les cas où elle existe, la visibilité en négatif au temps hépatographique des septa fibreux convergeant vers la cicatrice stellaire centrale est un argument en faveur de l'hyperplasie focale nodulaire.

La scintigraphie sera d'un plus grand secours puisque, l'hyperplasie focale, lorsqu'elle n'est pas compliquée, fixe le TECHNETIUM 99, au contraire de l'adénome. L'association masse hypervasculaire + fixation serait donc en faveur d'une hyperplasie, alors qu'une masse hypervasculaire ne fixant pas aurait plus de chance d'être un adénome. Lorsque la masse a saigné et est devenue hypovasculaire, la différenciation est totalement impossible.

E . Apport de l'artériographie à la physiopathologie :

Nous rappelons que dans le foie normal, 60% de la vascularisation est assurée par la veine porte et 30% par l'artère hépatique, les deux courants sanguins se mêlant au niveau des veines portes distributrices, en amont des sinusoides.

L'ensemble des signes artériographiques des tumeurs hépatiques bénignes sous oestroprogestatifs conduit à penser que ces lésions ont une vascularisation essentiellement artérielle : à l'hypervascularisation artérielle, répond la lacune hépatographique lorsque le contraste est amené par le flux portal; de même, l'absence de lavage par le courant portal rend

compte de la stagnation tardive du contraste injecté dans le système artériel et l'absence de dilution explique la visibilité de la veine sus-hépatique de drainage. Ces données ont pu être vérifiées dans un cas (48) où l'artériographie de la pièce opératoire a montré que la vascularisation de la tumeur était exclusivement artérielle.

A une hypervascularisation artérielle correspond donc une hypovascularisation portale; au total, le flux sanguin traversant la tumeur n'est pas augmenté, d'où la paradoxale mauvaise individualisation de ces lésions en tomodynamométrie, même après injection intra-veineuse de produit de contraste.

WHELAN (204) cite des expérimentations animales dans lesquelles l'artériolisation chirurgicale du foie produit les altérations vasculaires rencontrées dans l'hyperplasie focale nodulaire, ainsi qu'une fibrose et une prolifération des canalicules biliaires.

On ne peut, à ce stade, qu'émettre des hypothèses; la prédominance de la vascularisation artérielle est-elle secondaire à la lésion ou primitive, due à un dysfonctionnement du système sphincterien régulant la circulation artérielle et portale entre veines distributrices et sinusoides?

L'existence d'une vascularisation artérielle à haute pression est-elle à l'origine des lésions pré-pélotiques observées?

De telles lésions, ainsi que l'exclusion portale ne sont elles pas responsables d'une souffrance cellulaire, elle même cause de régénération hépatique exagérée?

Il n'est pas actuellement possible de répondre à ces questions, mais l'artériographie suggère ces hypothèses.

VI . SYNTHESE DES EXPLORATIONS PARACLINIQUES

Dans les formes cliniques compliquées, c'est-à-dire nécrotiques ou hémorragiques, la scintigraphie sera constamment positive, se traduisant par un défaut et fera le diagnostic d'une masse, sans précision sur sa nature.

Il en va de même pour l'échotomographie, qui pourra cependant éliminer une masse kystique et suggérer que la tumeur a un contenu hétérogène.

La tomодensitométrie donnera des résultats de même nature.

L'artériographie, dans un certain nombre de cas, ne pourra pas aller plus loin, ne montrant qu'un processus expansif avasculaire; parfois même, elle pourra être négative. Cependant, le plus souvent, l'existence de reliquats tumoraux en périphérie de la masse, se traduisant par des signes de la série hypervasculaire, permettra d'évoquer le diagnostic de tumeur hépatique bénigne hémorragique, surtout si le contexte clinique est évocateur.

Dans les formes anatomiquement non compliquées, c'est-à-dire de découverte fortuite ou à expression tumorale, la tomодensitométrie, l'échotomographie et la scintigraphie au TEC 99 (s'il s'agit d'une hyperplasie focale nodulaire) pourront être normales.

L'artériographie, par contre, sera positive dans 98% des cas et présentera une sémiologie suffisamment riche pour autoriser à avancer le diagnostic d'adénome ou d'hyperplasie focale nodulaire.

VII . EVOLUTION

La connaissance de l'évolution spontanée de ces tumeurs a une incidence directe sur l'attitude thérapeutique qu'il convient d'adopter à leur égard.

Trois termes dominent ce chapitre: Hemorragie, hormono-dependance, cancerisation.

A . L'AUGMENTATION DE VOLUME

Sous contraception orale, ces lésions ont tendance à croître progressivement, jusqu'à aboutir à des masses de 20 cm de diamètre et plus.

A ce stade, la taille de la tumeur est à l'origine de troubles dyspeptiques divers.

Il est incontestable que la croissance tumorale est favorisée par les stéroïdes anovulatoires, puisque les adénomes et hyperplasies focales nodulaires tout venant n'atteignent pas de semblables dimensions et sont le plus souvent de découverte fortuite (intervention chirurgicale ou autopsie).

L'augmentation rapide du volume de ces nodules peut être favorisée par une grossesse intercurrente. (104).

B . LA RUPTURE HEMORRAGIQUE

C'est une complication d'une extrême fréquence dans le cours évolutif des tumeurs bénignes du foie sous contraceptifs oraux.

Classiquement, les phénomènes hémorragiques sont plus fréquents dans les adénomes que dans l'hyperplasie focale nodulaire; tous les degrés de gravité existent.

Au minimum, il s'agit d'hémorragies intra-tumorales, au niveau du centre fibreux, responsables de douleurs, d'anémie et d'un syndrome sub-fébrile en rapport avec une nécrose tumorale partielle et avec la résorption de l'hématome. A un stade plus avancé, il pourra s'agir d'une collection de gros volume, intra-tumorale ou sous capsulaire, avec un tableau de coliques hépatiques et une défense localisée de l'hypochondre droit; cet état précède de quelques heures à quelques jours la rupture de la capsule de GLISSON, réalisant un véritable éclatement hépatique et responsable d'une inondation péritonéale par une hémorragie à gros débit engageant directement le pronostic vital.

Il faut souligner que ces complications hémorragiques sont en rapport direct avec les contraceptifs oraux et qu'elles sont très rarement rencontrées dans les tumeurs bénignes du foie en l'absence de contraception orale. Elles sont dues aux remaniements hypervasculaires et pseudo-pélotiques qui sont la caractéristique des lésions tumorales hépatiques sous pilule.

C . LA REGRESSION TUMORALE

Comme le prouvent de nombreuses observations, l'arrêt de la contraception orale est suivie dans un certain nombre de cas d'une diminution du volume de la tumeur, à divers degrés, sans disparition totale. Cette modalité évolutive est un des arguments en faveur de l'hormono-dépendance de ces lésions; à ce sujet, l'observation la plus démonstrative est celle de KAY (101), que nous avons rapportée en traitant de l'étiopathogénie. (p. 14)

Mais il existe de nombreux autres cas de régression tumorale après arrêt des contraceptifs oraux (19, 21, 58, 165, 169).

La régression tumorale est suivie cliniquement, à l'échotomographie, à la scintigraphie ou à l'artériographie; cette dernière est généralement la plus fiable car l'arrêt de la contraception s'accompagne d'une diminution des remaniements hémorragiques intra-tumoraux, ce qui rend plus difficile la détection scintigraphique et échographique.

Cette régression concerne également les lésions péliotiques: WINKLER rapporte 4 observations de lésions pré-pélotiques ayant disparu après arrêt de la pilule (206).

Dans d'autres cas, cependant, la régression ne se fait pas: MAYS (130) rapporte un cas de tumeur bénigne récidivée après chirurgie puis persistant après arrêt de la pilule. De même dans notre observation personnelle n°1, l'arrêt des stéroïdes n'a été suivi d'aucune diminution du volume tumoral; l'aspect artériographique est resté identique à 9 mois d'intervalle.

Nous concluons en citant M.COURTIEU (50): "La régression est possible, sans être obligatoire et elle n'est jamais totale."

D . LA DEGENERESCENCE CANCEREUSE

Si les avis divergent à ce sujet, il existe cependant un certain nombre de faits laissant à penser que ces lésions initialement bénignes peuvent dégénérer.

- Il est tout d'abord démontré expérimentalement que les stéroïdes alkylés en C 17 peuvent, à forte dose, induire des carcinomes hépatiques chez le rat (117, 118).

- Nous en rapprocherons les hépatomes observés après traitements hormonaux stéroïdiens.

Dans certains cas, il s'agit de traitements androgéniques (le plus souvent pour aplasie médullaire ou anémie de FANCONI), qui ont été suivis d'hépatomes chez des hommes et des femmes jeunes (63, 96), voire chez des enfants (132); à signaler que, parmi les hépatomes rapportés par JOHNSON (96), l'un se trouvait dans un nodule de régénération et que l'autre a régressé après arrêt du traitement.

Dans d'autres cas, il s'agit d'oestrogènes administrés à forte dose: CAROLI (32) est intrigué par l'aspect inhabituel d'un hépatome survenu chez une femme de 44 ans ayant reçu de très fortes doses d'oestrogènes pour maigrir; il est frappé par l'abondance des travées fibreuses autour desquelles s'organisent les cellules normales ou tumorales. L'observation date de 1953; était-ce une hyperplasie focale dégénérée?

D'autres observations font état d'hépatomes après oestrogénothérapie massive pour stérilité (187), ou, chez l'homme, pour néo de la prostate (70).

- En ce qui concerne la pilule elle-même, toute une série d'observations rapportent des hépatomes chez des jeunes femmes sous oestroprogestatifs (73, 107, 130, 155, 188).

A cet égard, l'observation la plus intéressante est celle de DAVIS où l'examen anatomo-pathologique d'une tumeur hépatique chez une jeune femme de 21 ans, a révélé la présence contigüe dans une même lésion d'une plage d'hyperplasie focale nodulaire et d'un carcinome hépatocytaire.

Au total, notre impression est que les tumeurs hépatiques bénignes sous contraceptifs oraux ont un potentiel de dégénérescence maligne, et que cette éventualité est rare parceque les complications hémorragiques ne laissent en général pas le temps à la tumeur d'évoluer vers l'hépatome.

VIII . TRAITEMENT

A. METHODES

Le traitement des tumeurs hépatiques bénignes sous contraception orale est exclusivement chirurgical.

Selon la forme anatomo-clinique, il visera à une exérèse aussi complète que possible des lésions, soit par simple énucléation, facilitée par la constante bonne limitation de ces tumeurs, soit par hépatectomie partielle.

L'artériographie abdominale a alors un intérêt supplémentaire à titre pré-opératoire.

Dans certains cas, le geste est réalisé en deux fois, une ligature de l'artère hépatique ou une hémotase par suture appuyée permettant de parer à l'urgence et l'exérèse étant réalisée dans un second temps après confirmation histologique de la bénignité de la lésion.

L'arrêt isolé de la contraception orale peut parfois être une méthode thérapeutique.

L'embolisation radiologique pré-opératoire d'une tumeur hépatique bénigne n'a, à notre connaissance, jamais été réalisée.

B. INDICATIONS

Dans notre série de 54 observations, le traitement chirurgical a été réalisé dans 49 cas soit 90%; dans 4 cas, l'abstention chirurgicale a été délibérée (7,5%), alors que dans 1 cas le décès est survenu avant toute tentative thérapeutique.

Lorsque le traitement chirurgical a été mis en oeuvre, il a consisté dans 18 cas (36,7%) en une énucléation de la lésion, alors qu'un geste plus large (hépatectomie partielle) a été nécessaire dans 30 cas (61, 2%).

La ligature isolée de l'artère hépatique a été réalisée une fois.

Les indications dépendent pour une large part de la forme anatomoclinique.

- Lorsqu'il y a rupture hépatique et hémopéritoine, l'intervention chirurgicale ne se discute pas, visant à réaliser à la fois l'hémostase et l'exérèse de la lésion.
- A un stade moins évolué, les masses qui sont le siège de remaniements nécrotico-hémorragiques doivent être enlevées car elles peuvent rapidement évoluer vers l'hémopéritoine.
- Les lésions non hémorragiques, (de découverte fortuite ou à expression tumorale), nous semblent également mériter une exérèse par hépatectomie partielle ou simple énucléation, étant donné les doutes qui existent quant à une possible dégénérescence; l'exérèse nous semble obligatoire lorsqu'une grossesse est souhaitée.

Cependant, l'abstention chirurgicale assortie de l'arrêt de la contraception orale nous semble admissible dans ces cas là, à condition que la lésion fasse preuve de sa nature histologique et que sa régression soit observée et réelle. Au moindre doute, l'intervention s'imposera, d'autant que les résultats sont excellents.

C. RESULTATS

Dans notre série, 51 malades ont eu des suites favorables soit 94,5%; parmi elles, nos trois observations personnelles.

Trois décès ont été observés (5,5%). Dans deux cas, il s'agissait d'une rupture hémorragique, avec décès pré-opératoire dans un cas (observation n° 16) le décès étant survenu dans les suites d'une ligature isolée de l'artère hépatique pour le second cas (observation n° 51).

Le troisième cas (observation n° 48), était de forme tumorale; il s'agissait d'un adénome du lobe droit de six centimètres de diamètre, non hémorragique, dont l'exérèse avait été réalisée à froid. Le décès est survenu par hémorragie per-opératoire incontrôlable.

Les résultats de notre série recoupent les données générales de la littérature et nous soulignons l'efficacité et l'excellente tolérance de l'exérèse réglée des tumeurs hépatiques bénignes sous pilule. Il va de soi que l'arrêt de la contraception dans les suites est impératif, faute de quoi des récives sont prévisibles (101).

Quant à la prévention de ces lésions, elle supposerait l'absence de contraception orale; l'utilisation de composés mini-dosés réduit probablement les risques et la palpation de l'hypochondre droit doit désormais faire partie de l'examen de routine d'une femme prenant la pilule.

CONCLUSIONS

Depuis 1973, date des premières publications, le nombre des cas de tumeurs hépatiques bénignes recensés chez des femmes sous contraceptifs oraux n'a cessé de croître.

Deux formes anatomo-pathologiques ont été décrites : l'adénome et l'hyperplasie focale nodulaire. Ces tumeurs sont formées d'hépatocytes normaux mais l'architecture lobulaire du foie est modifiée avec disparition des espaces portes. La distinction entre adénome et hyperplasie focale nodulaire repose sur la présence, dans le dernier cas, de canalicules biliaires et l'absence de capsule individualisable. Les lésions vasculaires pseudo-pélotiques sont communes aux deux types de tumeurs et de constatation fréquente sous contraceptifs oraux.

L'analyse des facteurs étiologiques de ces tumeurs fait peser une forte suspicion sur les oestro-progestatifs.

Trois observations personnelles sont rapportées concernant des femmes jeunes, sous pilule, présentant une tumeur bénigne du foie explorée par artériographie. Elles ont été confrontées à 51 observations semblables relevées dans la littérature et l'analyse de l'ensemble permet de dégager les principales caractéristiques.

Elles peuvent être révélées par la perception d'une masse, la survenue d'une complication (nécrose ou hémorragie), voire découvertes fortuitement.

La scintigraphie, l'échotomographie, la tomodensitométrie permettent le plus souvent la mise en évidence de la masse, mais l'artériographie est l'examen le plus sensible et le plus spécifique.

L'analyse des signes artériographiques permet de distinguer des formes hypervasculaires dont les principales caractéristiques sont la disposition radiaire des artérioles, leur remplissage centripète, la stagnation tardive du contraste et la bonne limitation de l'image tumorale.

Cet aspect est spécifique et correspond aux formes tumorales et de découverte fortuite. Les tumeurs hémorragiques se traduisent, au contraire, par une masse avasculaire; les signes d'accompagnement se rattachent à la séméiologie artériographique des formes non compliquées, permettant lorsqu'ils existent, d'évoquer le diagnostic de tumeur hépatique bénigne. Il ne semble pas possible de distinguer artériographiquement adénome et hyperplasie nodulaire.

Le diagnostic différentiel doit éliminer les principales tumeurs hépatiques hypervasculaires afin de poser l'indication chirurgicale. L'évolution spontanée des tumeurs hépatiques bénignes sous pilule se fait en effet vers la rupture et l'hémorragie péritonéale. Le risque de dégénérescence cancéreuse est faible mais non négligeable.

Vu, le Doyen de l'U.E.R. ALEXIS CARREL

Professeur R. MORNEX.

*Pour le Président,
Un membre du CCEM*

Professeur B. SALLE

Le Président de la Thèse

Professeur A. PINET

*vu et permis d'imprimer
Lyon, le 14 JUIN 1979*

BIBLIOGRAPHIE

- 1 . ABOUSLEIMAN C.
Adénome hépatique et contraception orale
Thèse Université PAUL SABATIER. TOULOUSE 1975.

- 2 . ALDINGER K., BEN MENACHEM Y., WHALEN G.
Focal nodular hyperplasia of the liver associated with high-dosage
estrogens.
Arch. Intern. Med. 1977, 137, 357-359

- 3 . ALPERT L.I.
Veno-occlusive disease of the liver associated with oral
contraceptives: case report and review of literature.
Hum. Pathol. 1976,7,709-718.

- 4 . AMERIKS J.A., THOMPSON N.W., FREY C.F., APPELMAN H.D., WALTER J.F.
Hepatic cell adenomas. Spontaneous liver rupture and oral
contraceptives.
Arch. Surg. 1975,110,548-557.

- 5 . AMMENTORP P.A., CARSON R.P.
Hepatocellular adenoma and oral contraceptives.
Ohio State Med. J. 1976,72,283-286.

- 6 . ANDERSEN P.H., PACKER J.T.
Hepatic adenoma. Observations after estrogen withdrawal.
Arch. Surg. 1976,111,898-900.

- 7 . ANSARI A.H., RAVRY M.J., STANTON P.E., HANAF I.M.
Liver tumors and oral contraceptives.
Fertil. Steril. 1978,29,643-650.

- 8 . ANTHONY P.P.,
Letter: Hepatoma associated with androgenic steroids.
Lancet 1975,1,685-686.

- 9 . ANTONIADES K., CAMPBELL W.N., HECHSLER R.H., KESSLER W.B.,
Mc CARTHY G.E.
Liver cell adenoma and oral contraceptives.
Jama 1975,234,628-629.

- 10 . ANTONIADES K., BROOKS C.E.Jr.
Hemoperitoneum from liver cell adenoma in a patient on oral
contraceptives.
Surgery 1975,77,127-139.

- 11 . ARNAUD J.P., WEILL-BOUSSON M., ADLOFF M., IMLER M.
L'hyperplasie nodulaire focale du foie. Presentation de deux cas
observés chez l'adulte et traités par résection hépatique.
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1976,65,397-403.

- 12 . BAECK S., SLOANE C.E., FUTTERMAN S.C.
Benign liver cell adenoma associated with use of oral contraceptive
agents.
Ann. Surg. 1976,183,239-242.

- 13 . BAGHERI S.A., BOYER J.L.
Peliosis hepatitis associated with androgenic anabolic steroid therapy. A sever form of hepatic injury.
Ann. Intern. Med 1974,81,610-618.
- 14 . BARNES
Liver cell adenoma and oral contraceptives.
New.Engl. J. M. 1976,294,1061.
- 15 . BARRY A.P., MEAGHER D.J.
Rupture of the liver complicating pregnancy.
Obstetrics and Gynecology 1964,23,381.
- 16 . BARTOK I., GARAS S., SZABO L.
Oral contraceptives and benign liver tumour.
Lancet 1976,1,479-480.
- 17 . BAUM J.K, HOLTZ F., BOOKSTEIN J.J, KLEIN E.W.
Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives.
Lancet 1973,2,926-929.
- 18 . BAUM J.K.
Liver tumours and oral contraceptives.
Jama 1975,232,1329.
- 19 . BEIN N.N., GOLDSMITH H.S.
Recurrent massive hemorrhage from benign hepatic tumours secondary to oral contraceptives.
Br. J. Surg. 1977,64,433-435.
- 20 . BELANGER M.A.,BEAUCHAMP J.M, NEITZCHMAN H.R.
Gallium uptake in benign tumour of liver.
J. Nucl. Med. 1975,132,452-454.
- 21 . BENEDICT K.T., CHEN P.S.,JANOWER M.L., FARMELANT M.H.,HOWARD J.T.,
Mc DERMOTT W.
Contraceptive associated hepatic tumor.
AM. J. Roentgenol. 1979,132,452-454.
- 22 . BERG J.W., KEFELAAR R.S., ROSE E.F., VERNAN R.G.
Hepatomas and oral contraceptives.
Lancet 1974,2,349-350.
- 23 . BERKHEISER S.W.
Recurrent liver cell adenoma.
Gastroenterology 1959,37,760-765.
- 24 . BERNSTEIN M.S., HUNTER R.L., YACHNIN S.
Hepatoma and peliosis hepatitis developing in a patient with Fanconi's anemia.
N. Engl. J. Med. 1971,284,1135-1136.
- 25 . BERTHELOT P.
Le foie et les contraceptifs oraux.
Acquis. Med. Recent 1977,33,7.

- 26 . BERTRAND G., SAINT ANDRE J.P., SIMARD Cl., PILLET J., SULZER J.
Hyperplasie nodulaire hépatique après contraceptifs oraux.
(deux nouveaux cas).
Nouv. P. Med. 1975,4,2276.
- 27 . BIGOT R., MONNIER J.P., DOYON D., GODLUST D., CHERIGIE E.
Apport de l'angiographie au diagnostic des hamartomes hépatiques.
J. Radiol. Electrol. 1971,52,687-690.
- 28 . BISSON A., DURON J.J., FAGNIEZ P.L., PINAUDEAU Y., GERMAIN A.
Adénomatose hépatique et contraceptifs oraux.
Nouv. P. Med. 1974,3,2079-2082.
- 29 . BLAYNEY A.W., O'CALLAGHAN T., MACERLEAN D.P., O'CONNEL T.C.
Fatal outcome of an hepatic adenoma following short term oral
contraceptive use.
Ir. Med. J. 1977,70,455-456.
- 30 . BRUHAT M.A., PINTRAND-BOMPARD M.
Les tumeurs hépatiques et la contraception orale.
Med. Chir. Dig. 1976,5,433-437.
- 31 . CAQUET R., GUILLAUSSÉAU P.J., LOUVEL A., d'IZARN J.J., LAROCHE Cl.,
LEGER L.
Polyadénomatose hépatique. Un nouveau cas.
Nouv. P. Med. 1976,5,1474.
- 32 . CAROLI J., PARAF A., CHARBONNIER, VALLIN J.
Implantation d'oestrogènes apparemment suivie d'un cancer primitif
du foie.
Revue internationale d'Hépatologie 1953,3,497-510.
- 33 . CAROLI J., JULIEN C., ALBANO O.
Pélioïse hépatique et plasmosarcomatose splénique. Première
observation reconnue "in vivo".
Semaine des Hopitaux 1964,40,1709-1720.
- 34 . CASARELLA W.J., KNOWLES D.M., WOLFF M., JOHNSON P.M.
Focal nodular hyperplasia and liver cell adenoma; radiologic
and pathologic differentiation.
Am. J. Roentgenol. 1978,131,393-402.
- 35 . CASTANEDA H., GARCIA-ROMERO H., CANTO M.
Hepatic hemorrhage in toxemia of pregnancy.
Am. J. Obst. Gynecol. 1970,107,578.
- 36 . CATALANO P.W., EARLY M.E., TOPOLOSKY H.W., MARTIN E.W.Jr., CAREY L.C.
Focal nodular hyperplasia of the liver: report of six patients.
Concept of surgical management.
Cancer 1977,39,587-591.
- 37 . CATANZANO G., CUBERTAFOND P., HIRIGOYEN PH.
Hyperplasies nodulaires focales du foie observées au cours des
traitements oestroprogestatifs.
Nouv. P. Med. 1976,5,1755-1756.
- 38 . CHAI L.S., COLSON J.G., KIRDANI R.Y., SANDBERG A.A.
Ultrastructural study of hepatic effects of a contraceptive steroid
in baboon.
Contraception 1974,10,79-83.

- 39 . CHAMPENDAL P.
Syndrome de CHIARI et contraception par voie buccale.
Med. et Hyg. (GENEVE) 1968,26,1480.
- 40 . CHAN C.K., DETMER D.E.
Proper management of hepatic adenoma associated with oral
contraceptives.
Surg. Gynecol. Obstetr. 1977,144,703-706.
- 41 . CHAPOY P., SAHEL J., BURELLE H., BONNEAU H., PAYAN H., CLEMENT J.P.,
SARLES H.
La péliose hépatosplénique; signes angiographiques.
Nouv. P. Med. 1976,5,2455-2458.
- 42 . CHECK J.H., KING L.C., RAKOFF A.E.
Uncomplicated pregnancy following oral contraceptive-induced liver
hepatoma.
Obstet. Gynecol. 1978,52,n°1(SUPPLEMENT),28s-29s.
- 43 . CHEVREL B.
Complications hépatiques des hormones stéroïdes.
Nouv. P. Med. 1976,5,1915.
- 44 . CHRISTOPHERSON W.M., MAYS E.T.
Liver tumors and oral contraceptives.
Lancet 1976,1,1076.
- 45 . CHRISTOPHERSON W.M., MAYS E.T., BARROWS G.H.
Liver tumors in women on contraceptive steroids.
Obstet. Gynecol. 1975,46,221-223.
- 46 . CHRISTOPHERSON W.M., MAYS E.T., BARROWS G.H.
A clinicopathologic study of steroid-related liver tumors.
Am. J. Surg. Pathol. 1977,1,31-41.
- 47 . CHRISTOPHERSON W.M., MAYS E.T.
Liver tumors and contraceptive steroids: experience with the first
one hundred registry patients.
J. Nat. Cancer Inst. 1977,2,167-171.
- 48 . CLINICOPATHOLOGICAL CONFERENCE
A patient's life.
Br. Med. J. 1975,3,209.
- 49 . CONTOSLAVOS D.L.
Benign hepatomas and oral contraceptives.
Lancet 1973 2 1200.
- 50 . COURTIEU M.
Tumeurs hépatiques bénignes et contraception orale.
Mémoire LYON 1978.
- 51 . DARNIS F.
Tumeurs du foie et péliose hépatique associées à la prise de
contraceptifs oraux.
Med; Chir. Dig. 1976,5,417-422.

- 52 . DAVIS
Massive hemoperitoneum from rupture of benign hepato-cellular adenoma.
Surgery 1973,73,181-184.
- 53 . DAVIS M., PORTMANN B., SEARLE M., WRIGHT R., WILLIAMS R.
Histological evidence of carcinoma in a hepatic tumor associated with oral contraceptives.
Br. Med. J. 1975,4,496-498.
- 54 . DEGOTT C., POTET F., FELDMANN G., RUEFF B.
Peliosis hepatis: A pathological study of 12 cases after renal transplantation.
Digestion 1977,15,228.
- 55 . DUBUISSON J.B.
Tumeurs hépatiques et contraceptifs oraux.
E. M. C. Instantanés médicaux 1976,47,n°3,3.
- 56 . ECKER J.A.
Thrombosis of the hepatic veins; the BUDD-CHIARI syndrome; a possible link between oral contraceptives and thrombosis formation.
Am. J. Gastroent. 1966,45,429-443.
- 57 . EDMONDSON H.A., HENDERSON B., BENTON B.
Liver cell adenomas associated with use of oral contraceptives.
New Engl. J. Med. 1976,294,470-472.
- 58 . EDMONDSON H.A., REYNOLDS T.B., HENDERSON B., BENTON B.
Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives.
Ann. Intern. Med. 1977,86,180-182.
- 59 . EISENFELD A.J., ATEN R., WEINBERGER M.
Estrogen receptor in the mammalian liver.
Science 1976,191,862-865.
- 60 . EL HAFED A., MAINIL-VARLET J.P., FIEVEZ M., DONNAY M.
Pélioise hépatique, hyperplasie nodulaire focale du foie.
Acta Chir. Belg. 1977,76,509-514.
- 61 . ELLIS E.F., GORDON P.R., GOTTLIEB.
Oral contraceptives and cholangiocarcinoma (letter).
Lancet 1978,1,207.
- 62 . ELSTEIN M.
Liver hamartomas in patients on oral contraceptives.
Br. Med. J. 1974,4,231.
- 63 . FARREL R., JOSHUA D.E., UREN R.F., BAIRD P.J., PERKINS K.W., KRONENBERG H.
Androgen induced hepatoma.
Lancet 1975,1,430-431.
- 64 . FARREL R., STEINMAN A., GREEN W.H.
Arterioveinous shunting in regenerative liver simulating hepatoma.
Radiology 1972,102,279-280.

- 65 . FECHNER R.E.
Benign hepatic lesions and orally administred contraceptives.
A report of seven cases and a critical analysis of the literature.
Hum. Pathol. 1977,8,255-268.
- 66 . FELDMANN G.
L'ultrastructure du foie au cours de la prise de contraceptifs
oraux. Foie et pilule.
Med. Chir. Dig. 1976,5,429-431.
- 67 . FILIPPINI L.
Neoplasie hépatique et inhibiteurs de l'ovulation.
Schweiz. Med. Wschr. 1976,106,633-634.
- 68 . FISCHER A.W., CURRY B., JACQUES.
Solitary liver nodules.
Can. Med. Assoc. 1975,112,1196-1200.
- 69 . FREDERICK W.C., HOWARD R.G., SPATOLA S.
Spontaneous rupture of the liver in patients using contraceptive
pills.
Arch. Surg. 1974,108,93-95.
- 70 . GALANAUD P., CHAPUT J.C., BUFFET C., RAIN B.
Hépatome après oestrogénothérapie prolongée.
Nouv. P. Med. 1976,5,209.
- 71 . GALLOWAY S.J., CASARELLA W.J., LATTES R., SEAMAN W.B.
Minimal deviation hepatoma.
Am. J. Rdentgenol. 1975,125,184-192.
- 72 . GARCIA C.R., GORDON J., DRILL V.A.
Contraceptive steroids and liver lesions.
J. of Tox. Env. Health 1977,3,197-206.
- 73 . GLASSBERG A.B., ROSENBAUM E.H.
Oral contraceptives and malignant hepatoma.
Lancet 1976,1,479.
- 74 . GOLDFARB S.
Sex hormones and hepatic neoplasia.
Cancer Res. 1976,36,2584-2588.
- 75 . GOLDSTEIN H.M., NEIMAN H.L., MENA E., BOOKSTEIN J.J., APPELMAN H.D.
Angiographic findings in benign liver cell tumors.
Radiology 1974,110,339-343.
- 76 . GORDON B.S., WOLF J., KRAUSE T.
Peliosis hepatitis and cholestasis following administration of
norethandrolone.
Am. J. of Clinical Pathology 1960,33,156.
- 77 . GRABOWSKI M., STENRAM U., BERGQVIST A.
Focal nodular hyperplasia of the liver, benign hepatomas, oral
contraceptives and other drugs affecting the liver.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1975,83,615-622.

- 78 . GRAYSON M.J., REILLY M.C.
BUDD-CHIARI syndrome after oral contraceptives.
Br. Med. J. 1968,1,512-513.
- 79 . GREEN B., BREE R.L., GOLDSTEIN H.M., STANLEY C.
Gray scan ultrasound evaluation of hepatic neoplasms: patterns and correlations.
Radiology 1977,124,203-208.
- 80 . GRIJM R., AGENANT D.M., TYTGAT G.N.
Leveradenoom en orale anticonceptiva.
Ned. T. Geneesk. 1976,120,2221-2223.
- 81 . GROOS G., ARNOLD O.H., BRITTINGER G.
Peliosis hepatitis after long term administration of oxymetholone.
Lancet 1974,1,874.
- 82 . HAMOVDA A.A.
Spontaneous rupture of the liver during pregnancy.
The Practitioner 1976,199,71.
- 83 . HAVRILLA T.R., PEPE R.G., ALFIDI R.J., HAAGA J.R.
Benign hepatic tumors and cysts in women using oral contraceptive agents: computed tomography as a diagnostic aid.
Cleve. Clin. 1977,44,41-47.
- 84 . HECHT Y.
Tumeurs Bénignes du foie et contraceptifs oraux.
Contraception, Fertilité, Sexualité 1976,4,361-364.
- 85 . HELD H.
Steroidhormone und Lebertumoren
Internist 1975,16,131-132.
- 86 . HENDERSON B.E., BENTON B., EDMONDSON H.A.
Letter: Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives.
Jama 1976,236,560.
- 87 . HENSON S.W., GRAY H.K., DOCKERTY M.B.
Benign tumors of the liver.
Surg. Gynecol. Obstet. 1956,103,23-30.
- 88 . HILLIARD J.L., GRAHAM D.Y., SPJUT H.J.
Hepatic adenoma: A possible complication of oral contraceptive therapy.
South. Med. J. 1976,69,683-687.
- 89 . HOFFMAN
Benign hepatoma: Review of the literature and report of a case.
Ann. Intern. Med. 1942,17,130-139.
- 90 . HOOGHE R.
Letter: Benign hepatomas and oral contraceptives.
Lancet 1974,1,630-631.
- 91 . HORVATH E., KOVACS K., ROSS R.C.
Benign hepatoma in a young woman on contraceptive steroids.
Lancet 1974,1,357-358.

- 92 . HOYUMPA A.M., SCHIFF L., HELFMAN E.
BUDD-CHIARI syndrome in women using oral contraceptives.
Am. J. Med. 1971,50,137-140.
- 93 . HUGUET C., LEMOINE J.P., HADCHOUËL P., BLOCH R.
Rupture spontanée du foie et grossesse.
Med. Chir. Dig. 1974,2,351.
- 94 . HUREAU J., BENIT C., DELAVIERRE P., BOURDAIS J.P.
Adénome hépatique et contraceptifs oraux.
J. Chir. 1977,114,339-350.
- 95 . JHINGRAN S.G., MUKHOPADHYAK A.K., AJMANI S.K., JOHNSON P.C.
Hepatic adenoma and focal hyperplasia of the liver in young women
on oral contraceptives: Cases report.
J. Nucl. Med. 1977,18,263-266.
- 96 . JOHNSON F.L., LERNER K.G., SIEGEL M., FEAGLER J.R., MAJERUS P.W.,
HARTMANN J.R., THOMAS E.D.
Association of androgenic-anabolic steroid therapy with development
of hepatocellular carcinoma.
Lancet 1972,2,1273-1276.
- 97 . KALRA T.M., JAGDISH C.M., DEPAPP E.W.
Benign hepatic tumors and oral contraceptive pills.
Am. J. Med. 1976,61,871-877.
- 98 . KAMBER J., MICHOT F., VILLIGER K.J.
Liver tumors and oral contraceptives. Report of a case and review
of the literature.
Schweiz. Med. Wochenschr. 1977,107,17-22.
- 99 . KAY C.R.
Letter: Oral contraceptives and liver tumors.
Lancet 1975,2,7925,127.
100. KAY S., SCHATSKI P.F.
Ultrastructure of a benign liver cell adenoma.
Cancer 1971,28,755-762.
101. KAY S.
Nine year follow-up of a case of benign liver cell adenoma related
to oral contraceptives.
Cancer 1977,40,1759-1760.
102. KEIFER W.S.Jr., SCOTT J.C.
Liver neoplasms and the oral contraceptives.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1977,128,448-454.
103. KELSO R.
Benign hepatomas and oral contraceptives.
Lancet 1974,1,315-316.
104. KENT D.R., NISSEN E.D., NISSEN S.E., ZIEHM D.J.
Effect of pregnancy on liver tumor associated with oral
contraceptives.
Obstet. Gynecol. 1978,51,148-151.

105. KENT D.R., NISSEN E.D., NISSEN S.E., CHAMBERS C.
Maternal death resulting from rupture of liver adenoma associated with oral contraceptives.
Obstet. Gynecol. 1977,50 (supplement),5s-6s.
106. KLATSKIN G.
Hepatic tumors: Possible relationship to use of oral contraceptives.
Gastroenterology 1977,73,386-394.
107. KNAPP W.A., RUEBNER B.H.
Hepatomas and oral contraceptives.
Lancet 1974,1,270-271.
108. KNOWLES D.M., WOLFF M.
Focal nodular hyperplasia of the liver. A clinicopathologic study and review of the literature.
Hum. Pathol. 1976,7,533-545.
109. LABROSSE D.
Adénome hépatique et contraceptifs oraux. Reflexions sur l'histogenèse de ces néoformations à propos d'une observation.
Thèse PARIS VII 1976 n°314.
110. LARGE
Discussion of a paper by AMERIKS & al.
Arch. Surg. 1975,110,557.
111. LEBLAY R., BRISSOT P., La CALVE J.L., FERRAND B.
Pélioise hépatique après traitement par androgènes.
Nouv. P. Med. 1978,7,1026.
112. LEGER L., CACHIN M., CHAPUIS Y., DELAITRE B., LAUNOIS P., de SAINT-MAUR P., BONNIN A.
Hamartomes hépatocytaires du foie.
Nouv. P. Med. 1973,2,353.
113. LERONA P.T., GO R.T., CORNELL S.H.
Limitation of angiography and scanning in diagnosis of liver masses.
Radiology 1974,112,139-145.
114. LETOUBLON C., CHAMPETIER J., BENBASSA A., PASQUIER D.
Tumeurs bénignes du foie après contraceptifs oraux.
Nouv. P. Med. 1976,44,3014.
115. LETOUBLON C., CHAMPETIER J., BENBASSA A., DURAND A., LABORDE Y., PASQUIER D.
Tumeurs bénignes du foie et contraceptifs oraux.
Lyon Chirurgical 1978,74,121-124.
116. L'HERMINE C., GRAND M., REMOND A., VAN KEMMEL M., QUANDALLE P.
L'inversion du courant porte intra-hépatique au cours des contusions du foie.
J. Radiol. Electrol. 1977,58,609-619.
117. LINGEMAN C.H.
Liver cell neoplasms and oral contraceptives.
Lancet 1974,1,64.

118. LINGEMAN C.H.
Evaluating carcinogenicity of oral contraceptives (letter).
Jama 1976,236,1690.
119. MAC AVOY J.M., TOMPKINS R.K., LONGMIRE W.P.
Benign hepatic tumors and their association with oral contraceptives
Arch. Surg. 1976,111,761-767.
120. MAC GIVEN A.R.
Peliosis hepatitis: Case report and review of pathogenesis.
J. of Pathol. 1970,101,283-285.
121. MAC LOUGHLIN M.J., GILDAY D.L.
Angiographic and colloid scanning of benign mass lesions of liver.
Clin. Radiol. 1972,23,377-391.
122. MAC LOUGHLIN M.J., RONALD M.B., COLAPINTO F., GILDAY D.L., HOBBS B.,
KOROBKIN M.T., MAC DONALD P., PHILIPS M.J.
Focal nodular hyperplasia of the liver: Angiography and
radio-isotope scanning.
Radiology 1973,107,257-263.
123. MAC MULLEN C.T., MONTGOMERY J.L.
Arteriographic findings of focal nodular hyperplasia of the liver
and review of the literature.
Am. J. Roentgenol. 1973,117,380-387.
124. MAEIM F., COPPER P.H., SEMION A.A.
Peliosis hepatitis. Possible etiologic role of anabolic steroids.
Arch. of Pathol. 1973,95,284-285.
125. MAHBOUDI E., SHUBIK P.
Epidemiological relationship between steroid hormones and liver
lesions.
J. Toxicol. Environ. Health. 1977,3,207-218.
126. MALT R.A., HERSHBERG R.A., MILLER W.L.
Experience with benign tumors of the liver.
Surg. Gynecol. Obstet. 1970,130,285-291.
127. MALT S., SHIEBER W.
Benign hepatic tumors secondary to oral contraceptives.
Missouri Medicine 1976,73,561-564.
128. MAYS E.T.
Standard nomenclature for primary hepatic tumors.
Jama 1976,236,1469-1470.
129. MAYS E.T., CHRISTOPHERSON W.M., BARROWS G.H.
Focal nodular hyperplasia of the liver. Possible relationship to
oral contraceptives.
Am. J. of Clin. Pathol. 1974,61,735-746.

130. MAYS E.T., CHRISTOPHERSON W.M., BARROWS G.H.
Hepatic changes in young women ingesting contraceptive steroids
(hepatic hemorrhage and primary hepatic tumor).
Jama 1976,235,730-732.
131. MAYS E.T.
Letter to the editor.
Jama 1976,236,560.
132. MEADOWS A.T., NAIMAN J.L., VALDES DAPENA M.
Hepatoma associated with androgen therapy.
J. of Ped. 1974,84,109.
133. MERCADIER M., CLOT J.P., MELLIERE D., RAMBERT P.
Observation exceptionnelle d'adénomatose hépatique multinodulaire
et multicentrique.
Presse Médicale 1967,75,1129-1130.
134. METREAU J.M.
Complications hépatiques des contraceptifs oraux.
Concours Médical 1976,98,3657-3660.
135. MEYER P., LIVOLSI V.A., CORNOG J.L.
Hepatoblastoma associated with oral contraceptives.
Lancet 1974,2,1387.
136. MITCHELL R.E.Jr., CHRISTIE L.G.Jr., CAMILLO M.
Hepatic adenoma and oral contraceptive therapy.
Va. Med. 1977,104,251-254.
137. MODEL D.G., FOX J.A., JONES E.W.
Multiple hepatic adenomas associated with an oral contraceptives.
Lancet 1975,1,865.
138. MOESNER J., BAUNSGAARD P., STARKLINT H., THOMMESEN N.
Focal nodular hyperplasia of the liver. Possible influence of
female reproductive steroids on the histological picture.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1977,85 A,113-121.
139. MOKOTOFF R., WEISS L.S., BRANDON L.H., CAMILLO M.
Liver rupture complicating toxemia of pregnancy. An exemple of
thrombohemorrhagic disease.
Arch. Intern. Med. 1967,119,375-380.
140. MONACO A.P., HALLGRIMSSON J., MAC DERMOTT W.M.
Multiple adenomas (hamartomas) of the liver treated by subtotal
resection.
Ann; Surg. 1964,159,513.
141. MONROZIES M., MOREAU G., ABOUSLEIMAN C.
Adénome hépatique et contraception orale.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1976,5?377-389.
142. MORLEY J.E., MYERS J.B., SACK F.S., FALK F., EPSTEIN E.E., LANNON J.
Enlargement of cavernous hemangioma associated with exogenous
administration of oestrogens.
South African Medical Journal 1974,48,695.

143. MOSONYI L.
Multiple benign hepatomas and virilisation by ovarian tumor.
Lancet 1973,2,1263-1264.
144. MOTSAI G.J., GAMBLE W.G.
Clinical experience with hepatic adenomas.
Surg. Gynecol. Obstet. 1972,134,415-418.
145. NICODEME J.P., LEVY J.B., GENDREL TH., COSTET H., PRESTAT J.,
REYNES M., JAMES J.M.
Hémopéritoine par rupture de tumeur bénigne du foie chez des femmes
prenant des contraceptifs oraux.
Nouv. P. Med. 1976,5,1471-1473.
146. NISSEN E.D., KENT F.R., KENT D.R.
Liver tumors and oral contraceptives.
Obstet. Gynecol. 1975,46,460-467.
147. NISSEN E.D., KENT D.R., NISSEN S.E., MAC RAE D.M.
Association of liver tumors with oral contraceptives.
Obstet. Gynecol. 1976,48,49-55.
148. NISSEN E.D., KENT D.R., NISSEN S.E.
Etiologic factors in the pathogenesis of liver tumors associated
with oral contraceptives.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1977,127,61-65.
149. NOTELOVITZ M., CRICHTON D.
Spontaneous rupture of the liver in pregnancy.
South African Medical Journal 1968,42,476.
150. OKUDA K., OBATA H., JINNOUCHI S., KUBO Y.
Angiographic assessment of gross anatomy of hepatocellular carcinomas
Comparaison of celiac angiograms and liver pathology in 100 cases.
Radiology 1977,123,21-29.
151. O'REILLY K.
Focal nodular hyperplasia of the liver: a further contribution.
Aust. N.Z. J. Surg. 1975,45,76-77.
152. OSTEAX M., COENEN Y., STRUYVEN J., MARCHAL G., HUVENNE R.,
JEANMART L., BAERT A.
Etude du foie en tomographie calculée.
J. Radiol. Electrol. 1977,58,765-772.
153. O'SULLIVAN J.P., WILDING R.P.
Liver hamartomas in patients on oral contraceptives.
Br. Med. J. 1974,3,7-10.
154. O'SULLIVAN J.P.
Liver tumors and the pill.
Br. Med. J. 1975,4,756.
155. O'SULLIVAN J.P., ROSSWICK R.P.
Oral contraceptives and malignant hepatic tumors.
Lancet 1976,1,1124-1125.

156. OTTEN J., SMETS R., De JAGER R., GERARD A., MAURUS R.
Hepatoblastoma in an infant after contraceptive intake during pregnancy (letter).
N. Engl. J. Med. 1977,297,222.
157. PALMER P.E., CHRISTOPHERSON W.M., WOLFE H.J.
Alpha-1-antitrypsin, protein marker in oral contraceptive-associated hepatic tumors.
Am. J. Clin. Pathol. 1977,68,736-739.
158. PALUBINSKAS A.J., BALDWIN J., MAC CORMACK K.R.
Liver cell adenoma; angiographic findings and report of a case.
Radiology 1967,89,444-447.
159. PATRICOT L.M., BEURLET J., ROCHET M., VAUZELLE J.L.
Adénome du foie et contraceptifs oraux.
Lyon Médical 1975,234,119-122.
160. PEREYRA A.J., LAWLER M.P.
Spontaneous rupture of the liver in afibrinogenemia during pregnancy. Report of a case.
Obstet. Gynecol. 1956,7,552.
161. PEREZ V., GORODISCH S., De MARTIRE J., NICHOLSON R., DI PAOLA G.
Oral contraceptives long term produces fine structural changes in liver mitochondria.
Science 1969,165,805-807.
162. PLISKIN M.
Peliosis hepatitis.
Radiology 1975,114,29-30.
163. POLLARD J.J., NEBESAR R.A., MATTOSO L.F.
Angiographic diagnosis of benign diseases of the liver.
Radiology 1966,86,276-283.
164. PRYOR A.C., COHEN R.J., GOLDMAN R.
Hepatocellular carcinoma in a women on long term oral contraceptives
Cancer 1977, 40, 884-888.
165. RAMSEUR W.L., COOPER M.R.
Asymptomatic liver cell adenomas. Another case of resolution after discontinuation of oral contraceptive use.
Jama 1978,239,1647-1648.
166. RAUBER G.
Nodules du foie, péliose et pilule.
Med. Chir. Dig. 1976,5,423-428.
167. RAVRY M.J.
Diagnosis and follow-up of hepatic adenomas.
Jama 1976, 236, 2051.
168. ROOKS J.B., ORY H.W., ISHAK K.G., STRAUSS L.T., GREENSPAN J.R., TYLER C.W.Jr.
The association between oral contraception and hepatocellular adenoma. A preliminary report.
Int. J. Gynecol. Obstet. 1977,15,143-144.

169. ROSS D., PINA J., MIRZA M., GALVAN A., PONCE L.
Letter: Regression of focal nodular hyperplasia after discontinuation of oral contraceptives.
Ann. Intern. Med. 1976,85,203-204.
170. SACKETT J.F., MOSENTHAL M.D., HOUSE R.K., JEFFERY R.F.
Scintillation scanning of liver cell adenoma.
Am. J. Roentgenol. 1971,113,56-60.
171. SAGEL S., STANLEY R.J., EVENS R.G.
Early clinical experience with motionless whole-body computed tomography.
Radiology 1976,119,321-330.
172. de SAINT-MAUR P.P., DELAITRE B.
Les hamartomes du foie.
Nouv. P. Med. 1973,2,351.
173. SALVO A.F., SCHILLER A., ATHANASOULIS C., GALDABINI J., MACKUSICK K.
Hepatoadenoma and focal nodular hyperplasia: Pitfalls in radiocolloid imaging.
Radiology 1977,125,451-455.
174. SCHENKEN J.R.
Letter: Hepatocellular adenoma: Relationship to oral contraceptives?
Jama 1976,236,559.
175. SCHEUER A., LEHMANN F.G.
Lebertumoren bei Therapie mit Kontrazeptiva und Anabolika.
Internist 1977,18,208-214.
176. SCHMIDT G.
Hepatocellular carcinoma. A possible complication of oral contraceptive steroids.
The Medical Journal of Australia 1977,1,215-217.
177. SEARS H.F., SMITH G., POWELL M.D., Jr.
Hepatic adenoma associated with oral contraceptive use: An unusual clinical presentation.
Arch. Surg. 1976,111,1399-1403.
178. SEAWRIGHT A.A., FRANCIS J.
Peliosis hepatitis. A specific lesion in Saint-George disease of cattle.
Australian Veterenary Journal 1971,47,91.
179. SHERLOCK S.
Hepatic adenoma and oral contraceptives.
GUT 1975,16,753-756.
180. SIMMONS M.
Die knotige Hyperplasia und das Adenom der Leber.
Deutsch. Arch. F. Klin. Med. 1884,34,388-408.
181. SORENSEN T.I.A., BADEN H.
Benign hepatocellular tumors review.
Scand. J. Gastroent. 1975,10,113-119.

182. SOTANIEMI E.A., ALAVAIIKKO M.J., KAIPANEN W.J.
Primary liver cancer associated with long term oestrogen therapy.
Ann. of Clin. Res. 1975,7,287-289.
183. STAUFER J.W., LAPINSKI M.W., HONOLD D.J., MYERS J.K.
Focal nodular hyperplasia of the liver and intrahepatic hemorrhage
in young women on oral contraceptives.
Ann. Intern. Med. 1975,83,301-306.
184. STAUFER J.W., HILL R.B.
Systemic contraceptives and liver tumors.
Ann. Intern. Med. 1976,85,122-123.
185. STENWIG A.E., SOLGAARD T.
Ruptured benign hepatoma associated with an oral contraceptive:
A case report.
Virchows Arch. 1975,367,337-343.
186. TAENZER V., SORENSEN R., POHL J.
Angiographische Befunde bei benignen Lebertumoren.
Fortschr. Geb. Roentgen. Nuklear Med. Dtsch. 1977,127,16-18.
187. THALASSINOS N.C., LYMBERATOS C., HADJIOANNOU J., GARDIKAS C.
Liver cell carcinoma after long term oestrogen like drugs.
Lancet 1974,1,270.
188. TIGANO F., FERLAZO B., BARRILE A.
Oral contraceptives and malignant hepatoma.
Lancet 1976,2,196.
189. TISSEUR R.
L'hémangiome caverneux du foie. Confrontation avec la telangiectasie
maculeuse du foie des bovidés.
Revue médico-chirurgicale des maladies du foie 1958,33,39-42.
190. TOUNTAS C., PARASKEVAS G., DELIGEORGI H.
Benign hepatoma and oral contraceptives.
Lancet 1974,1,1351.
191. TROJANI M., de MASCAREL A., MEUGE C.
Hyperplasie nodulaire focale du foie sans contraception orale.
Nouv. P. Med. 1976,5,1487.
192. TROJANI M.
Hyperplasie nodulaire focale du foie.
Bordeaux Med. 1976,9,2211-2213.
193. TURNEY W.H., SHIPP R.F., BELLEGIE N.J.
Benign liver tumors in patients taking oral contraceptives.
Tex. Med. 1977,73,75-80.
194. USZLER J.M., SWANSON L.A.
Focal nodular hyperplasia of the liver: Case report.
J. Nucl. Med. 1975,16,831-832.
195. UTLEY J.R.
Spontaneous rupture of the liver during pregnancy.
Surg. Gynecol. Obstet. 1971,133, 250-252.

196. VANA J., MURPHY G.P., ARONOFF B.L., BAKER H.W.
Primary liver tumors and oral contraceptives. Result of a survey.
Jama 1977,238,2154-2158.
 197. VESSEY M.P., KAY C.R., BALDWIN J.A., CLARKE J.A., MAC LEOD I.B.
Oral contraceptives and benign liver tumors.
Br. Med. J. 1977,6068,1064-1065.
 198. VEYRIERES M., FLABEAU F.
Hepatectomie droite pour adénome rompu du foie.
Nouv. P. Med. 1974,3,517.
 199. VOSNIDES G., O'KEEFFE B., BRANDER W., BEWICK M., OGG C.
Liver hamartomas in patients on oral contraceptives (letter).
Br. Med. J. 1974,3,580.
 200. WEIR M.R., DECHERD J., BEATHARD G.
A unique case of peliosis hepatis.
Texas Report on Biology and Medicine.1969,27,1105-1112.
 201. WEISSMAN I., RUSSO M.J., BRUNNER R.W.
Large migrating hepatic adenoma associated with use of oral
contraceptives.
I. M. J. 1977,152,483-486.
 202. WESTABY D., OGLE S.J., PARADINAS F.J., RANDELL J.B., MURRAY-LYON I.M
Liver damage from long term methyltestosterone.
Lancet 1977,2,261-263.
 203. WESTERHOLM B.
Preventivtabletter och leveradenom.
Lakartidningen 1977,74,3803.
 204. WHELAN T.J., BAUGH J.H., CHANDOR S.
Focal nodular hyperplasia of the liver.
Ann. Surg. 1973,177,150-158.
 205. WHITLEY N.O., CUNNINGHAM J.J.
Angiographic and echographic findings in avascular focal nodular
hyperplasia of the liver.
Am. J. Roentgenol. 1978,130,777-779.
 206. WINKLER K., POULSEN H.
Liver disease with periportal sinusoidal dilatation. A possible
complication of contraceptive steroids.
Scand. J. Gastroenterol. 1975,10,699-704.
 207. YANOFF M., RAWSON A.J.
Peliosis hepatitis. An anatomical study with demonstration of
2 varieties.
Arch. Pathol. (U.S.A.) 1964,77,159-165.
 208. YEN S.S.C.
Spontaneous rupture of the liver during pregnancy.
Obstet. Gynecol. 1964,33,783.
-

TABLE DES MATIERES

	Page
- <u>INTRODUCTION</u>	2
- <u>CHAPITRE I : HISTORIQUE</u>	3
- <u>CHAPITRE II : ANATOMIE PATHOLOGIQUE</u>	4
I Rappel sommaire de l'histologie normale du foie	4
II Anatomie pathologique	6
A . L'adénome hépatocytaire	6
B . L'hyperplasie focale nodulaire	8
C . Les lésions vasculaires	9
- <u>CHAPITRE III : ETIO-PATHOGENIE</u>	12
I Données étiologiques	12
II Les contraceptifs oraux	12
III Role des contraceptifs oraux	13
A . Arguments statistiques	13
B . Hormonodépendance des tumeurs hépatiques sous pilule	14
C . Arguments expérimentaux	15
D . Circonstances physiopathologiques voisines	15
IV Pathogénie des tumeurs bénignes du foie sous contraceptifs oraux	16
A . Action hyperplasante	16
B . Action rétentionnelle	17
C . Action ischémique	17
- <u>CHAPITRE IV : OBSERVATIONS PERSONNELLES</u>	19
Observation n°1	19
Observation n°2	21
Observation n°3	24
- <u>CHAPITRE V : REVUE DE LA LITTERATURE</u>	29
- <u>CHAPITRE VI : ANALYSE DES OBSERVATIONS</u>	34
I Etiologie	34

	Page
A . Age	34
B . Nature du contraceptif oral	34
C . Durée de la contraception orale	34
D . Antécédents	35
II Anatomie pathologique	35
A . Fréquence des diverses formes histologiques	35
B . Nombre de tumeurs	35
C . Topographie	36
D . Taille de la tumeur	36
III Clinique	36
A . Découverte fortuite	37
B . Formes tumorales	37
C . Rupture tumorale	38
IV Explorations paracliniques (hormis l'artériographie	40
A . Biologie	40
B . Explorations radiologiques courantes	40
C . Echotomographie	41
D . Scintigraphie	42
E . Tomodensitométrie	43
F . Laparoscopie	44
V Artériographie	44
A . Méthode d'examen	44
B . Diagnostic positif	45
C . Diagnostic différentiel	55
D . Diagnostic étiologique	57
E . Apport de l'artériographie à la physiopathologie	58
VI Synthèse des explorations paracliniques	60
VII Evolution	61
A . L'augmentation de volume	61
B . La rupture hémorragique	61
C . La régression tumorale	62
D . La dégénérescence cancéreuse	62
VIII Traitement	63
- <u>CONCLUSIONS</u>	66
- <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	68

